

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

乳癌治療剤 劇薬・処方箋医薬品

トレミフェンクエン酸塩製剤

フェアストン[®]錠 40フェアストン[®]錠 60Fareston[®] Tablets 40・60

剤形	錠剤（裸錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	フェアストン錠 40：1錠中トレミフェンクエン酸塩 59.0mg（トレミフェンとして 40.0mg）を含有 フェアストン錠 60：1錠中トレミフェンクエン酸塩 88.5mg（トレミフェンとして 60.0mg）を含有
一般名	和名：トレミフェンクエン酸塩（JAN） 洋名：Toremifene Citrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1995年 3月31日 薬価基準収載年月日：1995年 5月26日 販売開始年月日：1995年 6月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社 提携：Orion Corporation, Finland
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
2. 薬理作用 25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 31
2. 薬物速度論的パラメータ 33
3. 母集団（ポピュレーション）解析 34
4. 吸収 34
5. 分布 35
6. 代謝 37
7. 排泄 38
8. トランスポーターに関する情報 39
9. 透析等による除去率 39
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 39

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 40
2. 禁忌内容とその理由 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 40
5. 重要な基本的注意とその理由 40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 41
7. 相互作用 42
8. 副作用 43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 47
10. 過量投与 48
11. 適用上の注意 48
12. その他の注意 49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 50
2. 毒性試験 51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 55
2. 有効期間 55
3. 包装状態での貯法 55
4. 取扱い上の注意 55
5. 患者向け資材 55
6. 同一成分・同効薬 55
7. 国際誕生年月日 55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 55
11. 再審査期間 55
12. 投薬期間制限に関する情報 55
13. 各種コード 56
14. 保険給付上の注意 56

XI. 文献

1. 引用文献 57
2. その他の参考文献 58

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 59
2. 海外における臨床支援情報 60

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 62
2. その他の関連資料 62

略語一覧表

略語	用	語
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
Adr	Adriamycin	アドリアマイシン
BRM	biological response modifier	生物学的応答調節物質
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
ER(+)	estrogen receptor positive	エストロゲンレセプター陽性
ER(-)	estrogen receptor negative	エストロゲンレセプター陰性
E ₂	17 β -estradiol	エストラジオール
[³ H] E ₂	[³ H] labeled 17 β -estradiol	[³ H] 標識エストラジオール
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IGF-1	Insulin like growth factor -1	インシュリン様成長因子 -1
LD ₅₀	lethal dose 50%	50%致死量
NC	no change	不変
NE	not evaluable	評価不能
nsAI	non-steroidal aromatase inhibitor	非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロンレセプター
PgR(+)	progesterone receptor positive	プロゲステロンレセプター陽性
PgR(-)	progesterone receptor negative	プロゲステロンレセプター陰性
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌効果判定基準
SHBG	Sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
TAM	Tamoxifen	タモキシフェン
TOR	toremifene citrate	トレミフェンクエン酸塩
TOR-1	—	N-デスメチルトレミフェン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1)、2)}

フィンランドの Farnos Group 社（現 Orion Corporation）研究陣は、非ステロイド性抗エストロゲン剤の開発を目指して 1979 年に研究を開始した。

トリフェニルエチレンを基本骨格に持つ約 350 の新規化合物を合成しエストロゲンレセプターへの親和性、抗エストロゲン活性及び in vitro、in vivo の抗腫瘍効果を指標にスクリーニングした結果、エストロゲンレセプターに高い親和性を有し抗腫瘍活性の強いトレミフェンクエン酸塩を見いだした。

1982 年 2 月より臨床試験が開始され 1988 年 12 月に本剤はフィンランド政府により乳癌治療薬として認可された。

一方国内では日本化薬株式会社が 1986 年に Farnos Group 社と契約し本剤の開発コードを NK622 と定めて非臨床試験、臨床試験を開始した。その結果トレミフェンクエン酸塩は乳癌治療薬としての有用性が確認され、1995 年 3 月承認を受けた。

4,095 例の使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、2009 年 6 月、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) in vitro、in vivo において抗エストロゲン作用を示す。

(VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績の 2) の項を参照)

(2) in vitro、in vivo において本剤はヒト乳癌細胞に対しエストロゲンレセプター (ER) を介した抗腫瘍効果を示す。

(VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績の 2) の項を参照)

(3) in vitro において本剤はインシュリン様増殖因子-1 (IGF-1) により増殖促進されたヒト乳癌細胞の増殖を用量依存的に抑制した。

(VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績の 3) の項を参照)

(4) 第 II 相臨床試験、後期第 II 相比較臨床試験の奏効率は 40mg で、それぞれ 29.2%、28.3%であった。又 120mg ではそれぞれ 13.8%、11.4%であった。

(V. 5. (3) 用量反応探索試験及び(4) 検証的試験の項を参照)

(5) 主な副作用（1～5%未満）として、悪心・嘔吐、食欲不振、ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、めまい、顔面潮紅、倦怠感及び発汗が認められた。また、重大な副作用として、血栓塞栓症、静脈炎（頻度不明）、肝機能障害、黄疸（頻度不明）、子宮筋腫（頻度不明）が認められている。

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状及び(2) その他の副作用の項を参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項	
(1) 承認条件	設定されていない
(2) 流通・使用上の制 限事項	該当しない
6. RMPの概要	該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェアストン[®]錠 40

フェアストン[®]錠 60

(2) 洋名

Fareston[®] Tablets 40

Fareston[®] Tablets 60

(3) 名称の由来

FARESTON の FAR は FARMOS Group 社 (現 Orion Corporation) の名前からとった。ESTON はエストロゲンに関連する薬剤である意味と、フィンランド語で「抑制」の意味がある。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トレミフェンクエン酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

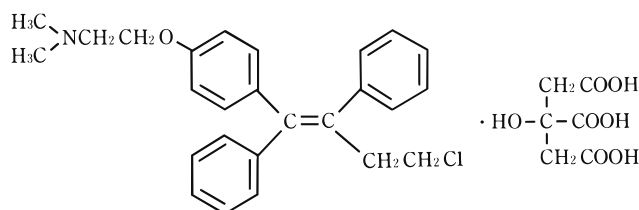
Toremifene Citrate (JAN)

Toremifene (INN)

(3) ステム (stem)

クロミフェン、タモキシフェン誘導体の抗エストロゲン剤: -ifene

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

分子量: 598.08

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[4- [(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル] フェノキシ]-*N,N*-ジメチルエチルアミン-クエン酸塩

2-[4- [(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl] phenoxy]-*N,N*-dimethylethylamine monocitrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: NK622

略号: TOR

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質³⁾

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

酢酸(100)又はピリジンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

トレミフェンクエン酸塩の各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品 1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
ピリジン	3.9~4.3	溶けやすい
氷 酢 酸	8.9~9.4	溶けやすい
メタノール	77~92	やや溶けにくい
エタノール	862~899	溶けにくい
水	3024~3367	極めて溶けにくい
エーテル	27900~30100	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

室温、湿度 80%RH で 30 日間放置したとき、吸湿による重量増加は 0.4%であった。
(吸湿性はないと判断した)

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

約 160°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa8.0 (水に解かし、0.01N NaOH による滴定法で求めた)

(6) 分配係数

1-オクタノールとリン酸緩衝液 (pH7.4) で約 2400 であった。

(7) その他の主な示性値

赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、1741cm⁻¹、1703cm⁻¹、1585cm⁻¹、1241cm⁻¹及び706cm⁻¹付近に吸収を認める。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性³⁾

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		16～25℃ なりゆき湿度 暗所	無色 PE 袋/黒色 PE 袋 /ファイバードラム	60 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	35℃ なりゆき湿度 暗所	無色 PE 袋/黒色 PE 袋 /ファイバードラム	60 ヶ月	規格内
		37℃ 75%RH 暗所		4 ヶ月	規格内
		45℃ なりゆき湿度 暗所		6 ヶ月	規格内
		55℃ なりゆき湿度 暗所		6 ヶ月	規格内
	湿度	25℃ 93%RH 暗所	開放	30 日	規格内
	光	25℃ なりゆき湿度 白色蛍光灯 1000Lux	ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆ったガ ラスシャーレ	1200 時間	規格内
25℃ なりゆき湿度 近紫外線蛍光灯		48 時間		規格内	

試験項目：性状、純度試験、乾燥減量、含量
PE：ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 定性反応

- ① 第三アミン部の呈色反応：淡赤色の沈殿を生じる。
- ② クエン酸水和物の呈色反応：液が暗赤色を呈する。

(2) 紫外吸収スペクトル（極大吸収波長：①234～238nm、②275～278nm）

定量法

電位差滴定法（日局一般試験法）





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（裸錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		フェアストン錠 40	フェアストン錠 60
性状		白色の裸錠	
外形	表・裏		
	側面		
大きさ	直径	7.5mm	9.0mm
	厚さ	約 3.2mm	約 3.4mm
質量		0.14g	0.21g

(3) 識別コード

フェアストン錠 40 NK 7104
 フェアストン錠 60 NK 7106
 表示部位：錠剤及び PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フェアストン錠 40	フェアストン錠 60
有効成分	1 錠中トレミフェンクエン酸塩 59.0mg (トレミフェンとして 40.0mg)	1 錠中トレミフェンクエン酸塩 88.5mg (トレミフェンとして 60.0mg)
添加剤	トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある類縁物質

- ① 2-[4-[(E)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン (TOR-22)
- ② 2-[4-[(Z)-4-ヒドロキシ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン (TOR-23)
- ③ 2-[9-(2-クロロエチル)-10-フェニル-3-フェナントリルオキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン (TOR-25)

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

60mg 錠

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温 なりゆき湿度 暗所	着色PTP包装/アルミラミネートガゼット袋/白色紙箱	42 ヶ月	規格内
加速試験		40℃ 75%RH 暗所		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	80℃ なりゆき湿度 暗所	ガラス瓶 密栓	3 日	1 日目で外観変化（白色→淡黄白色）が認められ規格外となった。他の試験項目は規格内
	湿度	40℃ 75%RH 暗所	ガラス瓶 開放	6 ヶ月	2 ヶ月で外観変化（白色→淡黄白色）が認められ規格外となった。他の試験項目は規格内
	光	25℃ なりゆき湿度 白色蛍光灯 1000Lux	着色PTP包装	900 時間	規格内
			ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆ったガラスシャーレ		600 時間で外観変化（白色→淡黄白色）が認められ規格外となった。他の試験項目は規格内
	25℃ なりゆき湿度 近紫外線蛍光灯	着色PTP包装 ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆ったガラスシャーレ	48 時間	規格内 24 時間で外観変化（白色→淡黄白色）が認められ規格外となった。他の試験項目は規格内	

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、含量等

40mg 錠

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験		40℃ 75%RH 暗所	着色PTP包装/アルミラミネートガゼット袋/白色紙箱	6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法第1法(回転バスケット法)により試験を行った。

製剤の溶出率* (%)

	40mg錠	60mg錠
平均	102.9	91.6
最大	106.8	93.4
最少	98.8	89.2

*各製剤5ロットの10分後における溶出率を示す。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈フェアストーン錠 40〉

40錠 [10錠 (PTP) × 4]

〈フェアストーン錠 60〉

40錠 [10錠 (PTP) × 4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル (PVC) フィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	閉経後乳癌
2. 効能又は効果に関連する注意	設定されていない
3. 用法及び用量	
(1) 用法及び用量の解説	通常、成人にはトレミフェンとして40mgを1日1回経口投与する。また、既治療例（薬物療法及び放射線療法などに無効例）に対しては、通常成人にトレミフェンとして120mgを1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	<p>第I相臨床試験</p> <p>女性癌患者を対象とした、40、60mgの単回経口投与（6例）及び10～480mg/日の連日5日間経口投与（20例）により、安全性と薬物動態が検討された。その結果、本剤の用量制限因子は認められず、連日5日間経口投与において最大耐用量は480mgを超えると推察された。副作用は単回経口投与では認められず、連日5日間経口投与で20mg/日群に1例（1/3例）、240mg/日群に3例（3/4例）が認められた。また、遊離型トレミフェンクエン酸塩の血清中濃度曲線下面積（AUC）から、ヨーロッパ人と同等のAUC値を得るための日本人における投与量はヨーロッパ人の投与量の3分の2程度と推定された。</p> <p>以上の結果から、長期連日経口投与を行う第II相試験においては、副作用の頻度と程度が増加する可能性を考慮し、240mg/日の用量を上限として実施すべきと結論された。</p> <p>第II相臨床試験（用量設定試験）</p> <p>常用量（40、60mg/日）と常用量では奏効しがたいと思われる症例に対する高用量（120、240mg/日）が検討された。</p> <p>前治療なし症例*¹及び術後補助療法後に再発した症例*²を対象とした奏効率は、40mg/日群で24.1%（7/29）、60mg/日群で13.8%（4/29）であった。また、術後補助療法中に再発した症例*³及び前治療のある症例*⁴を対象とした奏効率は、120mg/日群で13.5%（5/37）、240mg/日群で10.3%（4/39）であった。安全性についても40、60、120及び240mg/日の用量において、副作用発現率はそれぞれ、19.0%（8/42）、11.1%（4/36）、30.4%（14/46）及び17.0%（8/47）であった。以上の結果及び第I相試験でのAUCの検討結果から、常用量は40mg/日が至適用量であり、通常ホルモン療法の対象としがたい症例に対しては120mg/日が至適であると結論された。</p> <p>*1：薬物療法、放射線療法等の前治療を実施していない症例 *2：術後補助療法終了後に再発した症例 *3：術後補助療法中に再発した症例 *4：再発後に薬物療法及び放射線療法を実施した症例</p>
4. 用法及び用量に関連する注意	設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験⁴⁾

第 I 相臨床試験

海外の第 I 相及び第 II 相臨床試験成績を参考にして、女性癌患者に対し、40 及び 60mg の単回経口投与（6 例）、及び 10～480mg/日の連日 5 日間経口投与（20 例）を行い、安全性と薬物動態を検討した。

試験用量の範囲では、本剤の投与量制限因子は認められず、連日 5 日間経口投与において最大耐用量は 480mg/日を超える量と推察された。単回経口投与では副作用は認められなかったが、連日 5 日間経口投与では、20 例のうち 4 例に副作用を認めた。また、血清中ホルモン濃度への影響としては、連日 5 日間経口投与の 120mg/日以上 の用量で、軽度ではあるが有意な性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の上昇が認められた。

薬物動態については、遊離型トレミフェンクエン酸塩の AUC はフィンランドの健常人女性志願者より約 1.5 倍高く、ヨーロッパ人と同等の AUC 値を得るための日本人における投与量は、ヨーロッパ人の約 2/3 程度と推定された。

以上の結果より、長期連日投与を行う第 II 相臨床試験においては、副作用の頻度と程度が増加する可能性を考慮し、軽度な副作用が 4 例中 3 例にみられた 240mg/日の用量を上限として実施すべきと結論された。

副作用

項目	副作用発現例数及び程度 (grade)									
	単回投与		連日 5 日間投与							
	40	60	10	20	40	60	120	240	480 (mg/日)	
解析症例数	3	3	2	3	4	3	2	4	2	
副作用発現例数	0	0	0	1	0	0	0	3	0	
副作用症状										
白血球減少								1(1)		
食欲不振				1(1)						
悪心								1(1*)		
全身倦怠感								1(2*)		
顔面潮紅								1(1*)		
ほてり感								2(1, 2*)		
頭重感								1(2*)		
ふらつき感								1(1*)		

*：同一患者の示した症状の程度

注) 本剤の閉経後乳癌の治療において承認されている用法・用量は、「通常、成人にはトレミフェンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。また、既治療例（薬物療法及び放射線療法などに無効例）に対しては、通常成人にトレミフェンとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験⁵⁾

第Ⅱ相臨床試験（用量設定試験）

項目	内容
試験デザイン	オープン試験
目的	常用量とホルモン療法が奏効しがたいと予想される症例に対する高用量を設定する。
対象	進行・再発乳癌患者 登録症例：195例（適格例：175例） 有効性解析対象：156例、安全性解析対象：171例
主な登録基準	① 組織診又は細胞診により乳癌であることが確認された女性の症例 ② 測定可能又は評価可能病変を有する症例 ③ 前治療から、化学療法は4週間以上、ホルモン剤、フッ化ピリミジン及びBRM製剤は2週間の間隔がある症例 ④ PSが0～3の症例（骨転移によるPS4は対象とする。）
試験方法	本剤を1日1回朝食後に8週間以上連日服用する。 〔常用量〕40及び60mg/日 〔高用量〕120及び240mg/日
評価項目	奏効率、安全性
評価基準	効果判定：乳癌研究会「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定規準」 副作用：日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準の付表「副作用記載様式」に準拠（0～4の5段階で評価）
結果	<有効性> 1. 常用量 前治療なし例 ^{*1} に対する奏効率は40mg/日群で35.7%（5/14）、60mg/日群では奏効例は認められなかった。また、補助療法後再発例 ^{*2} に対する奏効率は、40mg/日群で13.3%（2/15）、60mg/日で21.1%（4/19）であった。 これら前治療なし例 ^{*1} と補助療法後再発例 ^{*2} を併せた奏効率は、40mg/日群で24.1%（7/29）、60mg/日群で13.8%（4/29）であった。 2. 高用量 補助療法中再発例 ^{*3} に対する奏効率は、120mg/日群で25.0%（1/4）、240mg/日群で33.3%（1/3）であった。既治療例 ^{*4} に対する奏効率は、120mg/日で12.1%（4/33）、240mg/日で8.3%（3/36）であった。 これら補助療法中再発例 ^{*3} と既治療例 ^{*4} を併せた奏効率は、120mg/日群で13.5%（5/37）、240mg/日群で10.3%（4/39）であった。

V. 治療に関する項目

	<p><安全性></p> <p>40、60、120 及び 240mg/日の用量において、副作用発現率はそれぞれ、19.0% (8/42)、11.1% (4/36)、30.4% (14/46) 及び 17.0% (8/47) であった。副作用は、GOT、GPT、血清 Ca 上昇等の臨床検査値異常、並びに食欲不振、悪心・嘔吐、倦怠感、めまい、顔面紅潮、発疹、そう痒感等の自他覚的症狀であったが、大部分が Grade2 以下で可逆的であった。</p>
結論	<p>本試験の結果及び日本及び外国女性間における本剤血中濃度の AUC の差を併せて考慮した結果、前治療なし例*¹ 及び補助療法後再発例*² のような通常ホルモン療法の対象となる症例に対する常用量としては、40mg/日が至適用量であり、補助療法中再発例*³ 及び既治療例*⁴ のような通常ホルモン療法の対象としたい症例に対しては、120mg/日が至適であると結論された。</p>

*1：薬物療法、放射線療法等の前治療を実施していない症例

*2：術後補助療法終了後に再発した症例

*3：術後補助療法中に再発した症例

*4：薬物療法、放射線療法を受けた症例

前治療なし例及び補助療法後再発例における奏効率

1日 投与量 (mg)	前治療の類別	効果別症例数				奏効率* (CR+PR, %)	
		CR	PR	NC	PD	前治療別	合計
40	前治療なし例	0	5	4	5	5/14 (35.7)	7/29 (24.1)
	補助療法後再発例	0	2	5	8	2/15 (13.3)	
60	前治療なし例	0	0	3	7	0/10 (0)	4/29 (13.8)
	補助療法後再発例	1	3	6	9	4/19 (21.1)	
120	前治療なし例	0	0	1	0	0/1 (0)	1/5 (20.0)
	補助療法後再発例	0	1	0	3	1/4 (25.0)	
240	前治療なし例	0	0	1	0	0/1 (0)	2/5 (40.0)
	補助療法後再発例	0	2	1	1	2/4 (50.0)	

CR：完全奏効、PR：部分奏効、NC：不変、PD：進行

*：適格完全例における奏効率

補助療法中再発例及び既治療例における奏効率

1日 投与量 (mg)	前治療の類別	効果別症例数				奏効率* (CR+PR, %)	
		CR	PR	NC	PD	前治療別	合計
40	補助療法中再発例	0	1	0	2	1/3 (33.3)	2/8 (25.0)
	既治療例	1	0	2	2	1/5 (20.0)	
60	補助療法中再発例	0	0	0	2	0/2 (0)	0/4 (0)
	既治療例	0	0	0	2	0/2 (0)	
120	補助療法中再発例	1	0	2	1	1/4 (25.0)	5/37 (13.5)
	既治療例	0	4	14	15	4/33 (12.1)	
240	補助療法中再発例	1	0	1	1	1/3 (33.3)	4/39 (10.3)
	既治療例	1	2	11	22	3/36 (8.3)	

CR：完全奏効、PR：部分奏効、NC：不変、PD：進行

*：適格完全例における奏効率

副作用の投与量別発現例数及び頻度

	副作用の発現例数 (%) 及び程度[grade] ^a			
	40mg/日	60mg/日	120mg/日	240mg/日
評価可能症例数	42	36	46	47
副作用発現例全数	8 (19.0)	4 (11.1)	14 (30.4)	8 (17.0)
投与中止例の全数	2 (4.8)	1 (2.8)	3 (6.5)	1 (2.1)
血液・生化学検査				
評価可能症例数	41*	34*	45*	47
検査値異常例数	2 (4.9)	0 (0)	3 (6.7)	1 (2.1)
投与中止例	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)
検査値異常の内訳				
GOTの上昇	2 ^b [1, 2 ^b]	0	1 [1]	1 [1]
GPTの上昇	2 ^b [2, 3 ^b]	0	1 [2]	1 [1]
LDHの上昇	1 ^b [1 ^b]	0	0	0
γ-GTPの上昇	1 ^b [2 ^b]	0	0	0
Al-Pの上昇	1 ^b [1 ^b]	0	0	0
Ca ²⁺ の上昇	0	0	1 ^c [1 ^c]	0
総蛋白質の低下	0	0	1 [1]	0
Hbの低下	0	0	1 [1]	0
自他覚的副作用				
評価可能症例数	42	36	46	47
副作用発現例数	7 (16.7)	4 (11.1)	14 (30.4)	7 (14.9)
投与中止例	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (4.3)	1 (2.1)
副作用の内訳				
食欲不振	2 ^d [2, 2 ^d]	1 [1]	7 ^{f,g} [1, 2 ^f , 2, 2, 3 ^g , 3, 3]	3 ^h [1, 2 ^h , 2]
悪心・嘔吐	3 ^d [1 ^d , 2, 3]	1 [1]	7 ^g [1, 1, 1, 1, 2 ^g , 2, 2]	6 ^h [1 ^h , 1, 1, 1, 1, 2]
胃不快感	1 [1]	0	0	0
下痢	0	0	1 [2]	0
倦怠感	1 [2]	0	3 [1, 1, 2]	2 ^h [1 ^h , 1]
めまい	0	1 [1]	3 [1, 1, 1]	2 ^h [1 ^h , 1]
頭痛	0	1 [2]	0	0
顔面潮紅	4 [1, 1, 1, 2]	1 [1]	5 [1, 1, 1, 1, 2]	0
発疹	0	2 ^e [1, 3 ^e]	0	0
そう痒感	0	2 ^e [1, 3 ^e]	0	0
発汗	0	0	2 [1, 1]	0
ほてり	0	0	1 [1]	0
顔面浮腫	0	1 [1]	0	0
脛帯下	0	0	0	1 [1]
脛出血	0	0	1 [1]	0

* : 1ヵ月未満PD又は副作用中止による未検査例を除いた評価可能症例数

a : 日本癌治療学会副作用記載様式に準拠して程度を示した。副作用記載様式にない項目は「grade 0: なし、1: 軽度、2: 中度、3: 高度、4: 極めて高度」の5段階で評価した。

b~h: それぞれの副作用中止例が示した症状

注) 本剤の閉経後乳癌の治療において承認されている用法・用量は、「通常、成人にはトレミフェンとして40mgを1日1回経口投与する。また、既治療例(薬物療法及び放射線療法などに無効例)に対しては、通常成人にトレミフェンとして120mgを1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁶⁾

後期第Ⅱ相試験

項目	内容
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
目的	本剤の進行・再発乳癌に対する有効性、安全性及び有用性を、タモキシフェン (TAM) を対照薬として検証する。
対象	進行・再発乳癌患者 登録症例：本剤群 62 例、TAM 群 60 例 適格例：本剤群 57 例、TAM 群 57 例 完全例：本剤群 53 例、TAM 群 52 例 有効性・安全性・有用性解析対象：本剤群 57 例、TAM 群 57 例
主な登録基準	① 原発進行・再発乳癌の閉経後の症例 ② 組織診又は細胞診により乳癌であることが確認された症例 ③ 測定可能又は評価可能病変を有する症例 ④ 前治療として、ホルモン療法のない症例（術後補助療法として TAM を使用した場合は 12 週以上の間隔がある症例） ⑤ 前治療として、化学療法は 4 週間以上、フッ化ピリミジン及び BRM 製剤は 2 週間の間隔がある症例 ⑥ PS が 0～3 の症例（骨転移による PS 4 は対象とする。）
試験方法	本剤群：20mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後、12 週間以上服用 TAM 群：10mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食及び夕食後、12 週間以上服用
評価項目	奏効率、効果発現時期、奏効期間、安全性
評価基準	有効性：乳癌研究会「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定規準」 安全性：日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準の付表「副作用記載様式」に準拠。 ただし、記載がない場合は次の 5 段階で評価。 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、 4：極めて高度 有用性：有効性及び安全性を総合して 4 段階で評価。 1：極めて有用、2：有用、3：有用とは思われない、 4：悪い

結果	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 適格例 114 例における奏効率は、本剤群 26.3% (15/57)、TAM 群 28.1% (16/57) であり、有意差は認められなかった ($p>0.05$、χ^2 検定、U 検定)。 ER 陽性例における奏効率は、本剤群 28.6% (6/21)、TAM 群 30.0% (9/30)、ER 不明例における奏効率は、本剤群 25.0% (9/36)、TAM 群 25.9% (7/27) であり、いずれの場合も有意差は認められなかった ($p>0.05$、χ^2 検定、U 検定)。 CR 到達までの期間 (中央値) は、本剤群 91 日 (14~127 日) に対して TAM 群は 169 日 (164~218 日) であり、本剤群が有意に短かった ($p=0.014$、U 検定)。 <p><安全性></p> <p>副作用の発現率は本剤群、TAM 群いずれも 12.3% (7/57) であった。本剤群では白血球減少、肝機能検査値の異常変動、倦怠感、顔面紅潮等が認められ、TAM 群では肝機能検査値の異常変動、食欲不振、悪心、薬疹、口渇等が認められた。なお、投与中止例に至った副作用が TAM 群で 2 例認められた。</p> <p><有用性></p> <p>「有用」以上の率は本剤群 42.1% (24/57)、TAM 群 40.4% (23/57) であり、両群に差は認められなかった ($p>0.05$、χ^2 検定、U 検定)。</p>
結論	<p>有効性、安全性及び有用性において、本剤と TAM との有意な差を認めなかった。</p>

奏効率

投与群	症例数	腫瘍縮小効果 [症例数 (%)]					奏効率 CR+PR (%)		χ^2, U
		CR	PR	NC	PD	NE	適格例	完全例	
本剤群	57	8 (14.0)	7 (12.3)	24 (42.1)	14 (24.6)	4 (7.0)	15/57 (26.3)	15/53 (28.3)	NS
TAM 群	57	3 (5.3)	13 (22.8)	20* (35.1)	17 (29.8)	4 (7.0)	16/57 (28.1)	16/52 (30.8)	

CR：完全奏効、PR：部分奏効、NC：不変、PD：進行、NE：評価不能

NS： $P>0.05$ χ^2 検定は CR+PR を有効例として検定した

*：効果のみ評価可能な適格不完全例 1 例を含む

V. 治療に関する項目

投与期間、効果発現時期及び奏効期間

項目	投与群	症例数	期間 (日数)			
			最短	最長	中央値	U 検定
初めて明らかな縮小効果を認めるまでの期間	本剤群	15	12	120	29	NS
	TAM 群	16	12	169	40	
PR に到達するまでの期間	本剤群	7	27	169	99	NS
	TAM 群	13	12	179	57	
CR に到達するまでの期間	本剤群	8	14	127	91	*(P=0.014)
	TAM 群	3	164	218	169	
奏効期間 (PR 例+CR 例)	本剤群	15	37	425	155	NS
	TAM 群	16	50	540	154.5	

NS : P>0.05 * : P<0.05

副作用 (自他覚的症状)

種類	投与群 (%)	
	本剤群 (57 例)	TAM 群 (57 例)
悪心		1 ^a [1 ^a] (1.8)
食欲不振		1 [1] (1.8)
倦怠感	1[2] (1.8)	
顔面潮紅	2[1, 1] (3.5)	
発汗		1 [1] (1.8)
熱感		1 [1] (1.8)
めまい		1 ^a [1 ^a] (1.8)
薬疹		1 ^a [2] (1.8)
口渇		1 [2] (1.8)
発現症例数	3 (5.3)	6 (10.5)
検定 χ^2	NS	

* : 副作用中止例 a : 同一症例 [] : 副作用程度

NS : p>0.05

臨床検査値異常変動

種類	投与群 (%)	
	本剤群 (57 例)	TAM 群 (57 例)
白血球減少	1 [1] (1.8)	
GOT 上昇	2 ^{a, b} [1 ^a , 1 ^b] (3.5)	1 ^{*, d} [2 ^d] (1.8)
GPT 上昇	2 ^{a, b} [2 ^a , 1 ^b] (3.5)	1 ^{*, d} [2 ^d] (1.8)
γ -GTP 上昇	2 ^{b, c} [2 ^b , 1 ^c] (3.5)	
ALP 上昇	1 ^b [1 ^b] (1.8)	
LDH 上昇	2 ^{b, c} [1 ^b , 1 ^c] (3.5)	1 ^{*, d} [1 ^d] (1.8)
総コレステロール上昇	1 ^c [1 ^c] (1.8)	
トリグリセライド上昇	1 ^c [1 ^c] (3.5)	
発現症例数	4 (7.0)	1 (1.8)
検定 χ^2	NS	

* : 副作用中止例 a, b, c, d : 同一症例の示した症例 [] : 副作用程度

NS : p>0.05

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

後期第Ⅱ相臨床試験（タモキシフェン耐性乳癌に対する臨床試験）⁷⁾

項目	内容
試験デザイン	オープン試験
目的	タモキシフェン (TAM) 療法耐性乳癌に対する本剤高用量 (120mg/日) の有効性及び安全性について検討する。
対象	TAM療法に耐性を示した乳癌患者 登録症例：73例（適格例：62例） 有効性解析対象（完全例）：51例、安全性解析対象：59例
主な登録基準	① TAM療法に耐性を示した乳癌症例（但し、前治療にTAM以外のホルモン製剤を投与した症例は対象としない。） ② 組織診又は細胞診により乳癌であることが確認された症例 ③ 測定可能又は評価可能病変を有する症例 ④ TAM療法施行後2週間以上の間隔のある症例 ⑤ 前治療として、化学療法は4週間以上、フッ化ピリミジン及びBRM製剤は2週間の間隔がある症例 ⑥ 放射線療法は4週間以上の間隔があり、照射部位以外に再発をした症例 ⑦ PSが0～3の症例（骨転移によるPS4は対象とする。）
試験方法	1日1回、120mg（60mg錠×2）を朝食後、8週間以上服用する。
評価項目	奏効率、効果発現時期、奏効期間、安全性
評価基準	有効性：乳癌研究会「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定規準」 副作用：日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準の付表「副作用記載様式」に準拠。
結果	<奏効率> ・TAM療法無効例で6.3%（1/16）、TAM療法有効後増悪例で9例中1例、TAM補助療法無効例で15.4%（4/26）、TAM療法耐性症例全体では11.8%（6/51）であった。 ・6ヵ月以上NCが継続した長期NC症例の発現率は15.7%であった。 ・奏効例の効果発現時間までの期間（中央値）は34日（15～137日）、奏効期間（中央値）は127日（39～381日）であった。 <安全性> 副作用の発現率は5.1%（3/59）であり、ふらふら感、悪心、肝機能検査値の異常が各1例発現した。
結論	奏効率及び長期NC症例*の発現率は、それぞれ11.8%（6/51）、15.7%（8/51）であり、これらの値は閉経後、ER陽性、前治療により症例を選択することでさらに高まることから、本剤の高用量（120mg/日）は前治療にTAM及び化学療法を施行した症例に対し有用な方法であると考えられた。

*6ヵ月以上NCが継続した症例

V. 治療に関する項目

TAM 療法耐性乳癌に対する奏効率（完全例）〔サブグループ解析〕

症例区分 内訳（前治療効果 又は再発時期別）	症例数	腫瘍縮小効果〔症例数〕					奏効率 ^{†2} 〔症例数(%)〕	長期NC 発現率 ^{†2} 〔症例数(%)〕
		CR	PR	長期 NC ^{†1}	NC	PD		
全体	51 ^{※1}	1	5	8	13	24	6/51(11.8)	8/51(15.7)
TAM 療法無効例	16 ^{※2}	0	1	3	5	7	1/16(6.3)	3/16(18.8)
NC 無効例	9	0	1	3	4	1	1/9	3/9
PD 無効例	7	0	0	0	1	6	0/7	0/7
TAM 療法有効後増悪例	9 ^{※3}	0	1	2	5	1	1/9	2/9
CR 後増悪例	3	0	0	2	1	0	0/3	2/3
PR 後増悪例	6	0	1	0	4	1	1/6	0/6
TAM 補助療法無効例	26 ^{※4}	1	3	3	3	16	4/26(15.4)	3/26(11.5)
補助療法中再発	21	1	1	3	3	13	2/21(9.5)	3/21(14.3)
6 ヶ月以内再発	5	0	2	0	0	3	2/5	0/5

CR：完全奏効、PR：部分奏効、NC：不変、PD：進行

†1：NC 期間が6 ヶ月以上継続

†2：適格完全例における奏効率及び長期 NC 発現率

※1：補助療法終了後7 ヶ月以降に再発したため、適格完全例 58 例中7 例は TAM 耐性とはせず別解析した

※2：TAM 療法に無効（NC、PD）であった症例

※3：TAM 療法に一時的に有効（CR、PR）でその後増悪した症例

※4：TAM 補助療法施行中及び補助療法終了後6 ヶ月以内に再発した症例

TAM 療法耐性乳癌に対する効果発現時期、奏効期間及び長期 NC 症例の継続期間

項目	症例数	中央値（最短～最長）
効果発現までの期間〔日〕	6	34（15～137）
奏効期間（CR+PR）〔日〕	6	127（39～381）
長期 NC 継続期間 [†] 〔日〕	8	238.5（178～281）

CR：完全奏効、PR：部分奏効、NC：不変

†：NC 期間が6 ヶ月以上継続

後期第Ⅱ相臨床試験（アロマターゼ阻害薬耐性乳癌に対する臨床試験）⁸⁾

項目	内容
試験デザイン	無作為化オープン比較試験
目的	非ステロイド性アロマターゼ阻害薬（nsAI）耐性乳癌に対する本剤高用量（120mg/日）の有効性及び安全性を、エキセメスタンを対照として検討する。
対象	nsAI 投与中もしくは投与後に進行・転移した閉経後ホルモン感受性乳癌患者 登録症例：91 例 本剤 120mg/日群：46 例、エキセメスタン 25mg/日群：45 例
主な登録基準	① nsAI 投与中もしくは投与後に増悪した症例 ② 組織診又は細胞診により乳癌であることが確認された症例 ③ 閉経後ホルモン感受性乳癌の症例 ④ PS 1 又は骨転移による PS 2 の症例

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ① 重複癌のある症例 ② 妊娠中あるいは授乳中の症例 ③ 4週間以内に本剤あるいはエキセメスタンの治療、放射線治療、化学療法を受けた症例
試験方法	本剤 120mg/日、又はエキセメスタン 25mg/日を投与し、病勢進行、忍容できない毒性の発現、患者からの要望があるまで継続する。
評価項目	主要評価項目：臨床的有用率 (CBR) ※ ¹ 副次評価項目：奏効率 (ORR) ※ ² 、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、忍容性
評価基準	腫瘍縮小効果：RECIST v1.1 安全性：CTCAE v4.0
結果	<p><主要評価項目></p> <p>CBR：臨床的有用率は、本剤 120mg/日群で 41.3%、エキセメスタン 25mg/日群で 26.7%であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.14 対応のない t 検定)。</p> <p><副次評価項目></p> <p>ORR：奏効率は、本剤 120mg/日群で 10.8%、エキセメスタン 25mg/日群で 2.2%であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.083 対応のない t 検定)。</p> <p>PFS：無増悪生存期間 (中央値) は、本剤 120mg/日群で 7.3 カ月、エキセメスタン 25mg/日群で 3.7 カ月であり、両群間に有意差が認められた (p=0.045、log-rank 検定、ハザード比：0.61 [95%信頼区間 0.38~0.99])。</p> <p>OS：全生存期間 (中央値) は、本剤 120mg/日群で 32.3 カ月、エキセメスタン 25mg/日群で 21.9 カ月であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.22、log-rank 検定、ハザード比：0.60 [95%信頼区間 0.26~1.39])。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象</p> <p>本剤 120mg/日群で 43 例^{※3} 中 18 例 (41.9%)、エキセメスタン 25mg/日群で 45 例中 6 例 (13.3%) に認められた。主な有害事象は、本剤 120mg/日群では悪心 4 例、倦怠感、ホットフラッシュ、寝汗各 3 例、不正出血 2 例、エキセメスタン 25mg/日群では関節痛 2 例であった。</p> <p>本剤 120mg/日群では 3 例が悪心、倦怠感、顔面潮紅及び寝汗により投与中止に至った。</p>
結論	本剤高用量 (120 mg/kg) は非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬 (nsAI) 耐性乳癌に対する内分泌療法として、エキセメスタンより有益となりうる。

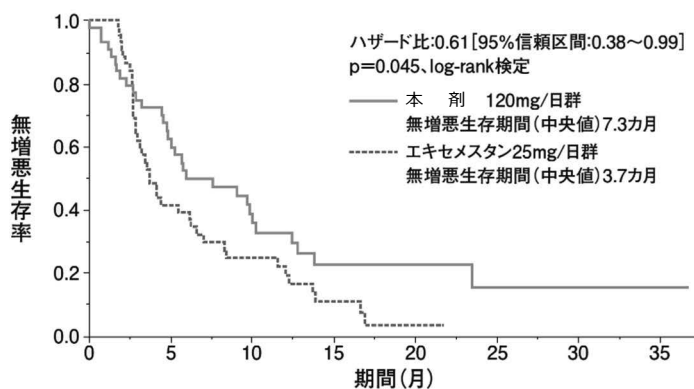
※1：完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR) + 長期安定 (long SD ; 24 週間以上) の症例の割合

※2：CR+PR の症例の割合

※3：同意撤回及びプロトコル違反 (別の SERM 投与) を除いた症例で解析

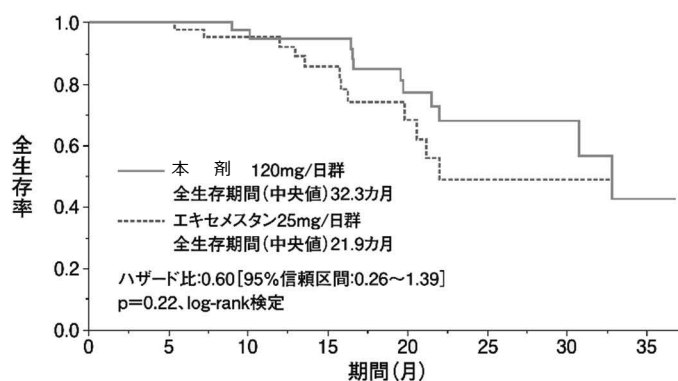
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間 (Kaplan-Meier 法)



本剤 120mg/日群	46	25	13	8	5	3	2	1
エキセメスタン 25mg/日群	45	18	10	4	1	0	0	0

全生存期間 (Kaplan-Meier 法)



本剤 120mg/日群	46	42	36	31	12	8	2	1
エキセメスタン 25mg/日群	45	44	33	26	13	4	1	0

有害事象

	本剤 120mg/日群 (n=43)		エキセメスタン 25mg/日群 (n=45)	
	Grade 1、2	Grade 3、4	Grade 1、2	Grade 3、4
悪心	4	0	1	0
倦怠感	3	0	1	0
ホットフラッシュ	3	—	1	—
寝汗	3	—	0	—
不正出血	2	—	0	—
関節痛	1	—	2	—
肝機能障害	1	0	1	0
発疹	1	0	0	0

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査 (FAR11)

1995年10月1日～1999年3月31日に実施された。

総症例 4,095 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 17.53%であり、主なものは ALT (GPT) 上昇 3.93%、AST (GOT) 上昇 3.59%、トリグリセライド上昇 2.30%、LDH 上昇 1.76%、血清コレステロール上昇 1.17%、 γ -GTP 上昇 1.39%、白血球減少 1.37%などであった。

有効性については、平均1日投与量「40mg」の症例(評価可能症例 155 例)において、CR 6 例 (3.9%)、PR32 例 (20.6%)、NC69 例 (44.5%)、PD48 例 (31.0%)、奏効率 24.5%であった。また、平均1日投与量「120mg」の症例(評価可能症例 367 例)において、CR19 例 (5.2%)、PR47 例 (12.8%)、NC141 例 (38.4%)、PD160 例 (43.6%)、奏効率 18.0%であった。

(VIII. 8. (2)の表「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照)

特別調査

閉経後乳癌患者の術後補助療法における長期使用(2年間)の安全性を確認するため、術後補助療法として他治療を受けていない、本剤が新たに使用される患者を対象として、2000年11月1日～2004年10月31日に実施され、864例が登録された。試験の目的、対象条件に適合した完全症例が460例、不適合であった不完全症例が361例であった。

完全症例、不完全症例における副作用発現症例率は、それぞれ 21.52%(99/460例)、31.02%(112/361例)であり、使用成績調査の 17.53%(718/4,095例)および承認時の 15.33%(44/287例)に比し高かった。

完全症例の主な副作用は、臨床検査(65例、14.13%)、肝胆道系障害(13例、2.83%)等であり、副作用発現件数は193件で Grade 1 が 85.0%(164/193件)を占めていた。

不完全例の主な副作用は、臨床検査(40例、11.08%)、肝胆道系障害(21例、5.82%)、生殖系および乳房障害(16例、4.43%)、胃腸障害(14例、3.88%)、血管障害(10例、2.77%)等であり、副作用発現件数は193件で Grade 1 が 71.5%(138/193件)を占めていた。

製造販売後調査

乳癌既治療症例に対してフェアストン錠1日120mg投与は、第3世代AI治療後に使われる場合、またタキサン系薬剤、カペシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム等の新しい抗癌剤と併用される場合が増えている。

そこで、これらの薬剤の治療後に使用された場合や併用使用された場合の安全性データが十分でないため、日常診療下での安全性および有効性の情報を収集し、適正使用情報を作成するため、使用成績調査(2007年10月1日～2010年3月31日)を実施した。また、参考のため、再審査期間(1995年3月31日～2001年3

V. 治療に関する項目

月 30 日) 中に実施した使用成績調査 (FAR11) から 1 日 120mg 投与の症例 (656 例) を抽出し、参考資料として考察を加えた。

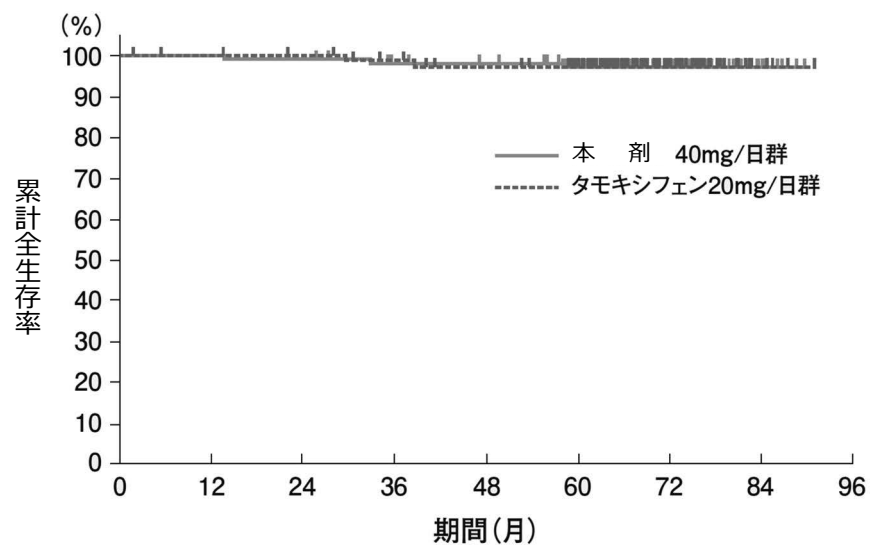
本調査の調査票収集症例数は 573 例であり、安全性集計対象症例は 553 例、有効性集計対象症例は 427 例であった。本調査と再審査期間中に実施した FAR11 とを比較すると、フェアストン錠 1 日 120mg 投与症例に使用された前治療薬や併用治療薬が、変化していることが示された。前治療では、化学療法薬は特にカペシタビン、タキサン系薬剤の使用される割合が多くなり、ホルモン療法薬は第 3 世代アロマターゼ阻害薬が多く使用されていた。また併用治療の化学療法ではタキサン系薬剤、トラスツズマブの使用割合が多くなっていた。本調査の安全性に関しては FAR11 の 120mg 投与症例に比べ、その副作用発現率が高くなることはなかった。

市販後第Ⅲ相臨床試験⁹⁾

項目	内容
試験デザイン	ランダム化比較試験 (非劣性試験)
目的	日本人閉経後早期乳癌患者における本剤長期投与の有効性及び安全性について、タモキシフェン (TAM) を対照として検討する。
対象	75 歳以下の閉経後乳癌患者 登録症例：253 例 (目標症例数：1 群 125 例 合計 250 例) 有効性解析対象 (FAS)： 本剤 40mg/日群 123 例、TAM20mg/日群 120 例 安全性解析対象： 本剤 40mg/日群 126 例、TAM20mg/日群 126 例
主な登録基準	① 閉経後の原発性乳癌患者 ② 75 歳以下 ③ TNM 分類：T1-2, N0, M0 ④ エストロゲンレセプター陽性又は不明 ⑤ 乳房切除又は温存手術を受けた患者 ⑥ PS が 0~1
主な除外基準	① 両側性乳癌 ② 非浸潤癌
試験方法	本剤 40mg/日、又は TAM20mg/日のいずれかを、術後 6 週間以内に投与開始し、2 年間投与を継続する。 参加期間：登録日から 5 年間
評価項目	主要評価項目：5 年生存率 副次評価項目：全生存率 (OS)、無病生存率 (DFS)、安全性
評価基準	安全性：CTCAE v3.0 非劣性の評価： 両群間の差の 90%信頼区間の下限が-10%を超えていない場合、本剤の TAM に対する非劣性が検証されたとする。

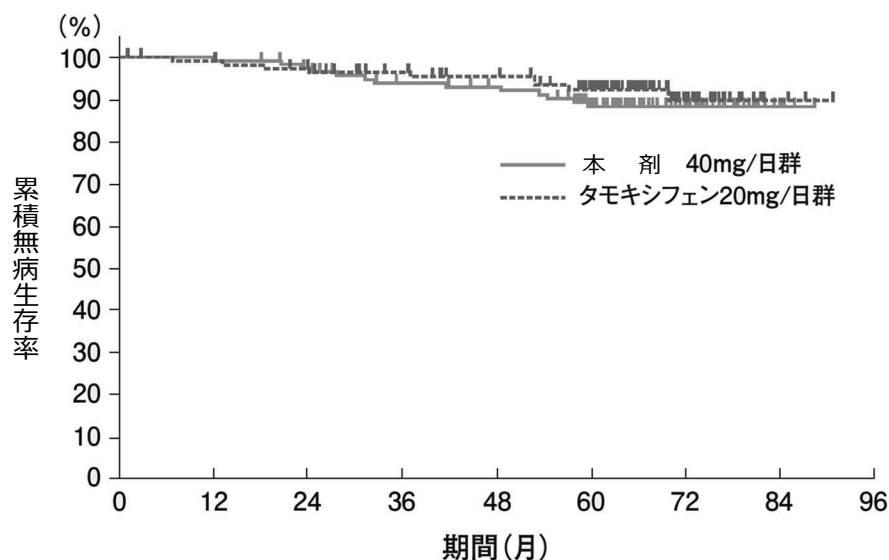
結果	<p>追跡期間（中央値）66.5 カ月間 [1.6～89.7 カ月間]</p> <p><主要評価項目></p> <p>5年生存率</p> <p>本剤群で97.0% (98/101)、TAM群で96.9% (95/98)、両群間差0.1%の90%信頼区間は-3.9～4.1%であり、信頼区間の下限が-10%を超えていないことから、本剤のTAMに対する非劣性が検証された。</p> <p><副次評価項目></p> <p>全生存率 (OS)</p> <p>最終観察時点において、全生存率は、本剤群で97.5%、TAM群で97.3%であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.9458、log-rank 検定)。</p> <p>無病生存率 (DFS)</p> <p>最終観察時点において、無病生存率は、本剤群で88.4%、TAM群で90.7%であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.3359、log-rank 検定)。</p> <p><安全性></p> <p>副作用は、自覚症状・他覚所見が、本剤群で126例中40例 (31.7%)、TAM群で126例中42例 (33.3%) に認められた。発現率が5%以上の副作用は、両群ともに顔面潮紅及び膈分泌物であり、本剤群ではそれぞれ18例、9例、TAM群ではそれぞれ12例、8例に認められた。臨床検査値異常は、AST (GOT) 上昇及びALT (GPT) 上昇が、本剤群ではそれぞれ23例、24例、TAM群ではそれぞれ10例、9例に認められた。また、grade 4の副作用は、本剤群では子宮体癌及び子宮筋腫が各1例、TAM群では特発性器質化肺炎が1例認められた。</p>
----	--

全生存率 (Kaplan-Meier 法)



V. 治療に関する項目

無病生存率 (Kaplan-Meier 法)



2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響

QT 間隔に及ぼす影響について検討することを目的として健常成人男子 250 例を対象に本剤、モキシフロキサシン錠及びプラセボを用いた二重盲検比較試験を実施した。血漿中濃度が投与開始 5 日以内に定常状態に到達するよう本剤を投与し、5 日目投与後に心電図を測定したところ、本剤 20mg 投与群^{注1)}、80mg 投与群^{注1)}、300mg 投与群^{注1)}における QTcI^{注2)} の平均 (95%片側信頼区間の上限) は、それぞれ 6.2msec (9.4msec)、23.9msec (27.0msec)、56.9msec (60.0msec) であった。また、モキシフロキサシン 400mg 投与群は 7.3msec (10.4msec) であった (外国人データ)。[2.2、2.3、8.2、9.1.2 参照]

注1) 本剤の承認最大用量は 120mg/日である

注2) QTcI : 個人ごとに補正し、プラセボ値を引いた QT 間隔

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗エストロゲン薬

一般名：タモキシフェンクエン酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エストラジオール (E_2) は乳癌細胞中のエストロゲンレセプター (ER) と複合体を形成し、DNA 上に存在するエストロゲンレスポンスエレメント (ERE) と結合にすることにより細胞の増殖を刺激している。トレミフェン (TOR) 及びその活性代謝物 (TOR-1) は E_2 の ER への結合を阻害することにより E_2 による細胞増殖を阻害すると推定されている。

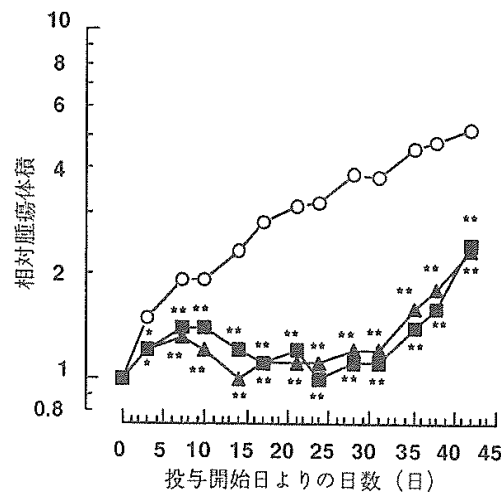
更に TOR 及び TOR-1 は、インシュリン様成長因子-1 (IGF-1) のレセプター (IGF-1/R) を介した情報伝達の過程を阻害することにより、細胞増殖を阻害すると推定されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{10~13)}

1) 抗腫瘍効果

<in vivo>

- ① エストロゲン依存性ヒト乳癌 Br-10 をマウスに移植し腫瘍が一定の大きさに達した時点より、トレミフェンクエン酸塩 200mg/kg (マウスにおける最大耐量) 及び同量のタモキシフェンクエン酸塩を 1日1回 14日間反復経口投与した。トレミフェンクエン酸塩により Br-10 の増殖は有意に抑制された。この効果はタモキシフェンクエン酸塩と同等であった。



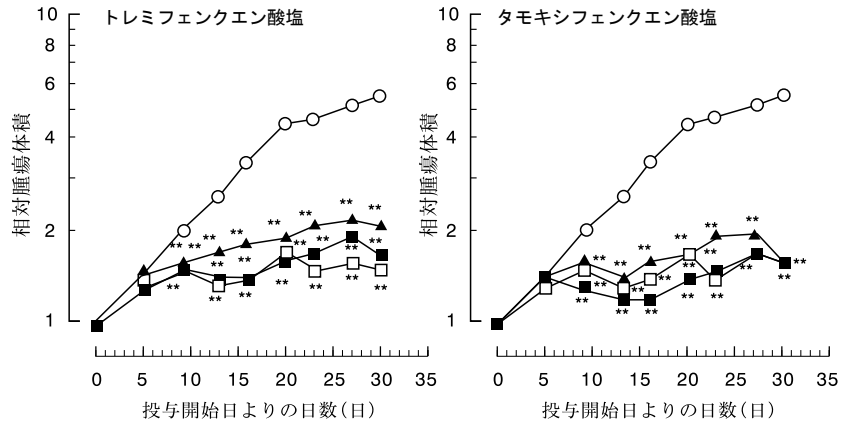
トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩のエストロゲン依存性ヒト乳癌 Br-10 に対する抗腫瘍効果

トレミフェンクエン酸塩 200mg/kg (■)、タモキシフェンクエン酸塩 200mg/kg (▲)、対照群 (○) (n=8)

(**p<0.01、*p<0.05、対照群に対する t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

- ② エストロゲン依存性ヒト乳癌 ZR-75-1 をヌードマウスに移植し腫瘍が一定の大きさに達した時点より 60、90 及び 135mg/kg のトレミフェンクエン酸塩またはタモキシフェンクエン酸塩を 1 日 2 回 30 日間反復経口投与した結果、トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩は 60mg/kg 以上の投与量において増殖抑制を示したが用量依存性は示さなかった。

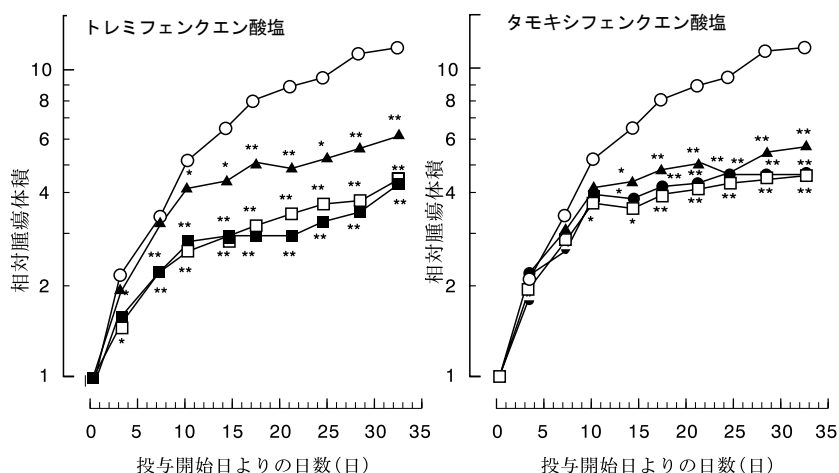


トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩のエストロゲン依存性ヒト乳癌 ZR-75-1 に対する抗腫瘍効果

対照群 (○)、60mg/kg (▲)、90mg/kg (□)、135mg/kg (■)、(n=7~9)

(**p<0.01、対照群に対する t 検定)

- ③ タモキシフェン耐性 ER(+) ヒト乳癌 R-27 をヌードマウスに移植し、腫瘍が 50 ~100mm³ に達した時点より治療を開始した。60、90 及び 135mg/kg のトレミフェンクエン酸塩または 30、60 及び 90mg/kg のタモキシフェンクエン酸塩を 1 日 2 回 32 日間反復経口投与した結果、トレミフェンクエン酸塩は明らかな用量依存性は示さなかったが、60mg/kg 投与群に比べ 90 及び 135mg/kg 投与群においてより強い増殖抑制効果を示した。タモキシフェンクエン酸塩ではいずれの用量群においても同等の効果であった。



トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩のタモキシフェン耐性ヒト乳癌 R-27 に対する抗腫瘍効果

トレミフェンクエン酸塩 60mg/kg (▲)、90mg/kg (□)、135mg/kg (■)、
 タモキシフェンクエン酸塩 30mg/kg (●)、60mg/kg (▲)、90mg/kg (□)、
 対照群 (○)
 (n=5) (*p<0.05、**p<0.01、対照群に対する t 検定)

<in vitro>

ER(+), ER(-) 及び TAM 耐性ヒト乳癌細胞に対する、トレミフェン、TOR-1 (ヒトでの血中主代謝物) 及び TAM の細胞増殖阻害作用を検討した。また、各細胞に薬剤を添加後、37°C で 4 日間培養し、この時点での各薬剤の細胞増殖に対する阻害作用を IC₅₀ 値として算出した。

トレミフェン、TOR-1 及び TAM は ER(-) 細胞よりも ER(+) 細胞に強い増殖阻害作用を示した。このときのトレミフェン及び TOR-1 の IC₅₀ 値はヒトに 40mg/日 を投与したときの血中濃度とほぼ一致した。

トレミフェン、TAM は ER(+) TAM 耐性細胞である T-47D/T 及び R-27 に対し、ER(-) 細胞と同等の増殖阻害作用しか示さなかったが、TOR-1 はトレミフェン、TAM に比べ 1/2 の濃度で TAM 耐性細胞に対し増殖阻害作用を示した。ER(+), PgR(+) の TAM 耐性乳癌細胞 (T-47D/T, R-27) 及び ER(-), PgR(-), IGF-1 依存性乳癌細胞 (MDA-MB-231) に対する TOR-1 の IC₅₀ 値は 120mg/日の TOR-1 の血中濃度とほぼ一致した。

VI. 薬効薬理に関する項目

トレミフェン、TOR-1 及びタモキシフェンの各種ヒト乳癌培養細胞に対する細胞増殖阻害作用

細胞名	ER	PgR	IGF-1 依存性	IC ₅₀ (×10 ⁻⁶ M)		
				TOR	TOR-1	TAM
T-47D	+	+	—	2.26	2.16	1.72
T-47D/T*	+	+	—	10.38	5.82	6.17
MCF-7/K	+	+	±	2.64	3.38	2.65
R-27*	+	+	±	10.83	6.29	10.42
MCF-7/NCI	+	+	—	3.56	3.71	2.81
Adr ^R	—	—	—	9.37	8.61	9.25
ZR-75-1	—	—	±	9.56	7.19	7.87
BT-20	—	—	±	13.73	10.36	11.49
MDA-MB-231	—	—	+	8.47	5.83	7.43
Hs0578T	—	—	—	14.07	11.64	10.88

*TAM 耐性

各細胞の IC₅₀ 値は n=3 の、レセプター量は n=2 の平均値で示した。

2) エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用

<in vivo>

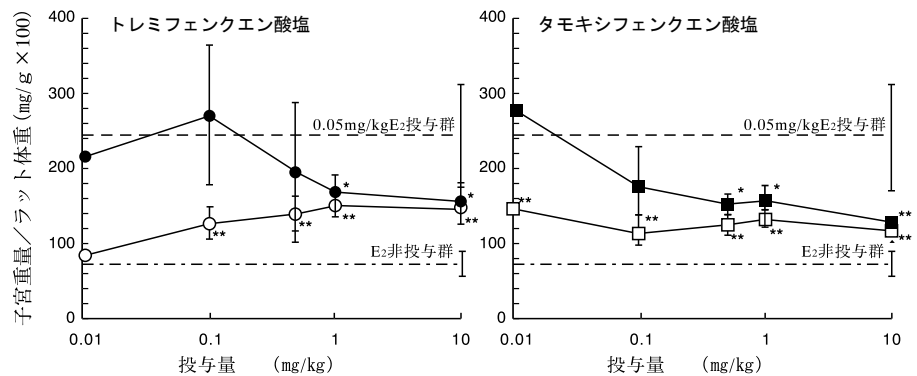
- ① 未成熟ラットに 0.01~10mg/kg のトレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩を 3 日間反復経口投与し薬剤投与終了翌日の子宮湿重量を測定した。陽性対照群には 0.05mg/kg のエストラジオール (E₂) を 3 日間反復皮下投与した。

E₂ は子宮重量を約 3 倍に増加させたが、トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩は子宮重量を約 2 倍に増加させ、弱いエストロゲン作用を示した。

- ② 未成熟ラットに 0.01~10mg/kg のトレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩を 0.05mg/kg のエストラジオール (E₂) (皮下投与) と併用して、3 日間反復経口投与し薬剤投与終了翌日の子宮湿重量を測定した。

トレミフェンクエン酸塩は 0.5mg/kg から、タモキシフェンクエン酸塩は 0.1mg/kg からエストラジオール (E₂) による子宮重量の増加を有意に抑制する抗エストロゲン作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目



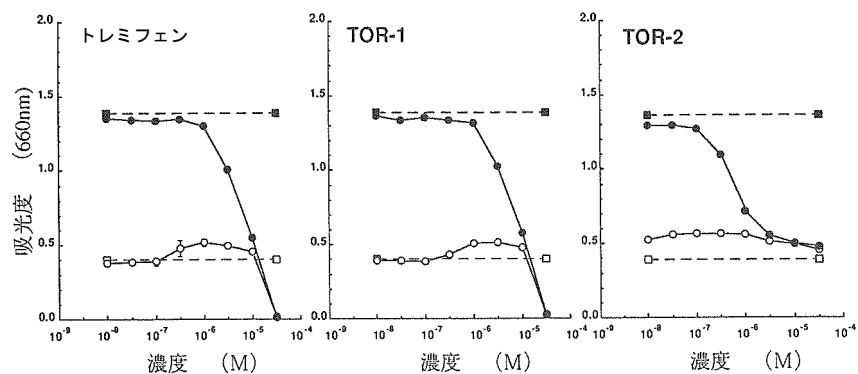
トレミフェン酸塩及びタモキシフェン酸塩の未成熟ラット子宮に及ぼす作用

E₂投与群：トレミフェン酸塩 (●)、タモキシフェン酸塩 (■)、
E₂非投与群：トレミフェン酸塩 (○)、タモキシフェン酸塩 (□)
各点は平均値±標準偏差で示した (n=6)

(*p<0.05、**p<0.01、E₂投与群又は非投与群に対する t 検定)

<in vitro>

- ① エストラジオール (E₂) 依存性 E(+)T-47D 細胞を用いて、10⁻¹⁰M の E₂ 存在下または非存在下にトレミフェン、TOR-1、TOR-2 を添加して細胞増殖に及ぼす影響を検討した。E₂ 非存在下でのトレミフェン、TOR-1 は 3.2×10⁻⁷~10⁻⁸M の範囲で、また、TOR-2 は 3.2×10⁻⁵M 以下のすべての濃度でエストロゲン作用 (細胞増殖作用) を示したが、これらの作用は E₂ より弱かった。E₂ 存在下では、トレミフェン、TOR-1 は 10⁻⁶M 以上の高濃度で、TOR-2 は 10⁻⁷M 以上の高濃度で抗エストロゲン作用 (E₂ による細胞増殖の抑制作用) を示した。



E₂ による T-47D 細胞の増殖に対するトレミフェン、TOR-1 及び TOR-2 の増殖阻害作用

E₂ (10⁻¹⁰M) 存在下 (■)：トレミフェン、TOR-1 及び TOR-2 (●)

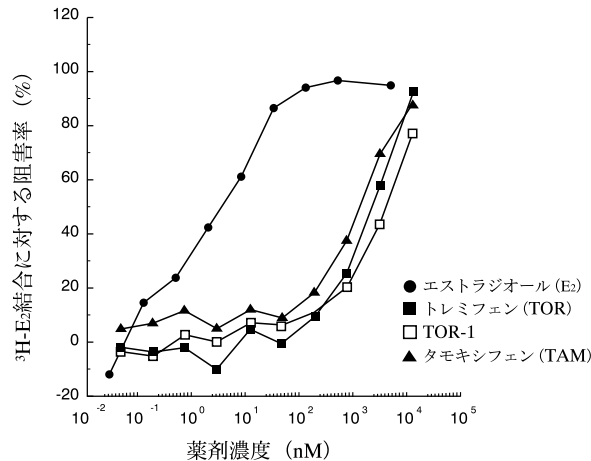
E₂ (10⁻¹⁰M) 非存在下 (□)：トレミフェン、TOR-1 及び TOR-2 (○)

(n=3)

VI. 薬効薬理に関する項目

- ② ER(+)ヒト乳癌細胞 T-47D を用いてトレミフェンクエン酸塩 (TOR) 及びその代謝物 TOR-1、並びにタモキシフェンクエン酸塩 (TAM) の ER への³H]エストラジオール (E₂) の結合に対する阻害作用を Whole cell up take 法を用いて求めた。

T-47D 細胞の ER に対する親和性はリガンドの E₂ が最も強く、次いで TAM ≧ TOR ≧ TOR-1 であった。TAM、TOR 及び TOR-1 の親和性は E₂ に対してそれぞれ 1/1542、1/2338、及び 1/5381 であった。



TOR、TOR-1 及び TAM の T-47D 細胞の ER に対する E₂ の結合阻害作用

T-47D 細胞の ER に対する TOR、TOR-1、及び TAM の結合阻害作用

薬剤名	IC ₅₀ (×10 ⁻⁹ M)	Index (薬剤のIC ₅₀ /E ₂ のIC ₅₀)
E ₂	0.63	1.0
TOR	1447	2338
TOR-1	3401	5381
TAM	975	1542

3) その他の作用

<in vitro>

IGF-1 で増殖促進された ER(+)乳癌細胞 MCF-7/NC1 を用いた実験でトレミフェンクエン酸塩、TOR-1 及び TAM はいずれも IGF-1 による細胞増殖を抑制する抗 IGF-1 作用を示した。

又、各薬剤は IGF-1 で増殖促進された ER(-)乳癌細胞 Adr^R に対しても同様の抗 IGF-1 作用を示した。これらの結果によりこの抗 IGF-1 作用は ER を介さない作用であることが推察された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

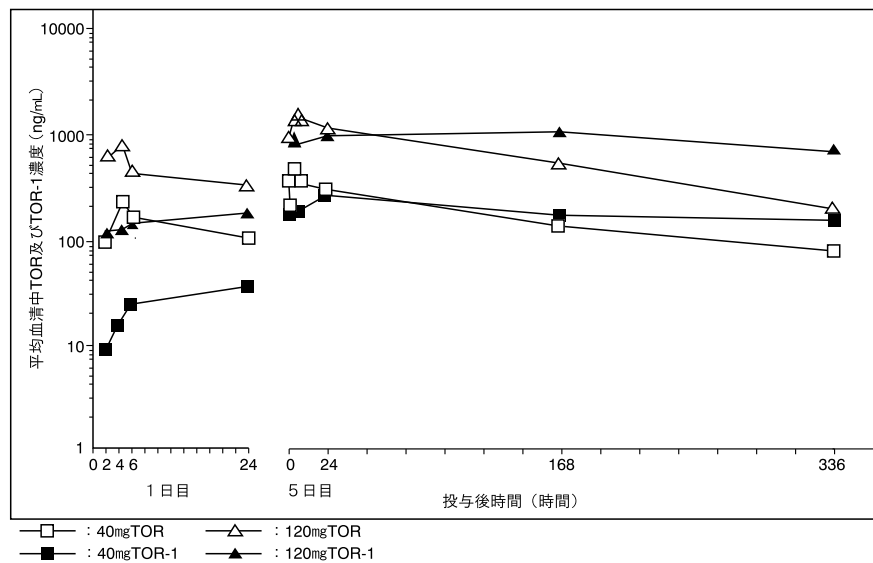
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{14, 15)}

<反復投与>

1) 女性乳癌患者に本剤を1日1回、40mg (n=4) 及び120mg (n=3) それぞれ連続5日間反復経口投与したときの血中動態の検討を行った。TOR (トレミフェン遊離塩基) と TOR-1 (代謝物) の血清中濃度推移を図に示した。

(HPLC-UV 法で測定)



VII. 薬物動態に関する項目

【トレミフェン】 TOR

1日目

投与量 (mg)	n	[AUC] ₀₋₂₄ (mg・時間/L)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)
40	4	3.4 ¹⁾	233.3±95.7	3.5±1.0
120	3	10.5±3.9	855.1±281.4	3.3±1.2

5日目

投与量 (mg)	n	[AUC] ₀₋₂₄ (mg・時間/L)	[AUC] ₀₋₃₃₆ (mg・時間/L)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	t _{1/2β} (時間)
40	4	7.4±2.7	57.4±35.6 ²⁾	421.3±126.5	4.0	143.3±60.9 ²⁾
120	3	28.4±19.1	190.6±120.8	1554.2±797.8	3.3±2.3	125.3±19.7

【N-デスマチルトレミフェン】 TOR-1

1日目

投与量 (mg)	n	[AUC] ₀₋₂₄ (mg・時間/L)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)
40	4	0.7 ¹⁾	40.6±13.2 ²⁾	17.3±11.5
120	3	3.7±0.9	196.1±55.0	18.0±10.4

5日目

投与量 (mg)	n	[AUC] ₀₋₂₄ (mg・時間/L)	[AUC] ₀₋₃₃₆ (mg・時間/L)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	t _{1/2β} (時間)
40	4	5.4±3.1	77.1±26.6 ²⁾	295.8±137.1	97.0±159.6	172.6 ¹⁾
120	3	21.3±5.9	342.9±184.9	1350.0±501.9	113.3±94.7	463.9±363.0

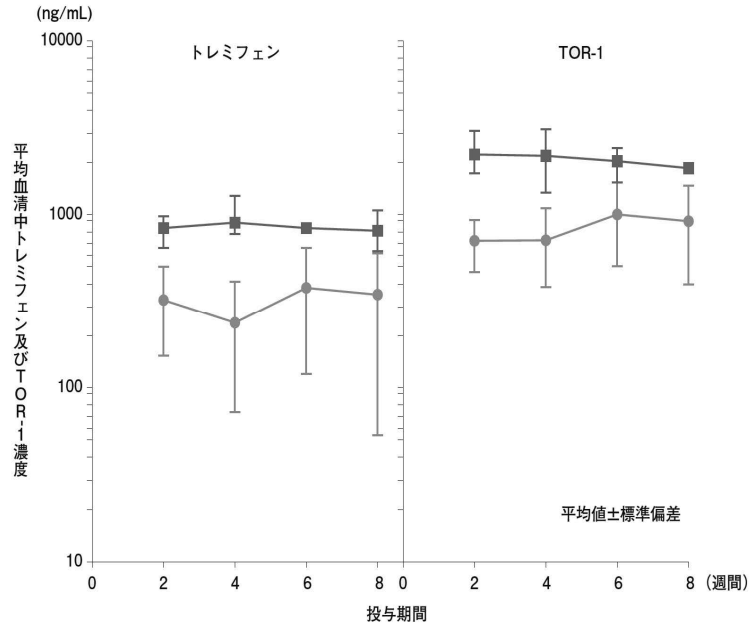
1) : 2例の平均値を示す。

2) : 3例の平均値±標準偏差を示す。

2) 第II相臨床試験

<定常状態における血清中濃度>

女性乳癌患者にトレミフェン酸塩として40及び120mgを反復経口投与し、2、4、6及び8週目の投与後24時間におけるトレミフェン（TOR）とその代謝物であるN-デスメチルトレミフェン（TOR-1）の血清中濃度を測定した。TOR及びTOR-1の血清中濃度はいずれも投与開始後2週間以内に定常状態に達した。TOR-1の血清中濃度はいずれの投与量においてもTORの2倍以上であった。



女性乳癌患者にトレミフェン酸塩を反復経口投与したときのトレミフェン及びTOR-1の平均血清中濃度曲線（平均値±標準偏差）（HPLC-UV法）

—●—：40mg 投与群（n=4）、—■—：120mg 投与群（n=3）

ただし、40mg 投与群の6、8週目の値はn=3

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁴⁾

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

Ka：算出できない

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数	Ke1 : 40mg TOR : 0.00584 (4例の平均値) TOR-1 : 0.00298 (3例の平均値) 120mg TOR : 0.00561 (3例の平均値) TOR-1 : 0.00217 (3例の平均値)
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収 ^{15、16)}	<p><単回投与> 女性乳癌患者 (n=2) に本剤 40mg を単回経口投与したとき、3時間後に最高血清中濃度 (392.5ng/mL) に達し、その後、半減期はα相 3.0時間、β相 68.7時間で2相性を示して消失した。</p> <p><反復投与> 本剤を反復経口投与 (1日1回、40mg及び120mg) したとき、AUC及びC_{max}の値は用量依存的に増加した。反復投与時の血清中濃度は初回投与時に比べて増加し、投与開始後2週間以内にほぼ一定となった。</p> <p><参考> ラットにトレミフェンクエン酸塩を単回経口投与 (10、20、40mg/kg) したとき、未変化体 TOR 及び代謝物 TOR-1 が認められた。TOR は投与後2~4時間に、TOR-1 は6~24時間に最高濃度に達し、その後いずれも一相性を示して血漿中より消失した。</p>

雌ラットにトレミフェンクエン酸塩を投与したときの TOR (トレミフェン遊離塩基) 及び TOR-1 の薬動学的パラメーター (n=3)

	投与量 (mg/kg)	投与経路	C _{max} * (ng/mL)	T _{max} (時間)	[AUC] ₀₋₂₄ (mg・時間/L)	t _{1/2} (時間)
TOR	10	p. o.	107.9±27.3	2	0.9	6.9
	20	p. o.	170.5±45.4	2	1.9	7.2
	40	p. o.	283.3±49.7	4	2.4	11.1
TOR-1	10	p. o.	92.5±22.6	6	1.4	33.9
	20	p. o.	158.5±45.0	6	2.3	15.5
	40	p. o.	185.8±94.9	24	3.5	— ¹⁾

1) : 投与後 24 時間まで血漿中濃度が減衰傾向を示さず、計算できなかった。

* : 平均値±標準偏差。

21 日間反復経口投与後の全血及び血漿中放射能濃度を単回経口投与群と比較したとき、C_{max} はそれぞれ 3.8 倍、2.4 倍と高かったが、T_{max} および半減期に顕著な差異は認められなかった。

再吸収率は 44.3% であり、腸肝循環が認められた。

5. 分布¹⁶⁾

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに [³H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したとき、胎盤中に放射能が認められ、その放射能の通過が胎盤にて阻止されるものの、胎児移行性がわずかに認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 8～9 日目のラットに [³H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は全測定時点において、同時に測定した全血及び血漿中よりも高い値を示したことから、乳汁移行性の高いことが確認された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への 移行性¹⁶⁾

該当資料なし

<参考>

ラットに^{[3]H}トレミフェンクエン酸塩を10mg/kg単回経口投与したとき、放射能はすべての臓器に分布し、投与後3日においてもほとんどの組織で測定可能であった。特に肺、肝臓、副腎及び脾臓に高い放射能が認められた。また、眼、骨及び脳の放射能は低かった。

雌ラットに^{[3]H}トレミフェンクエン酸塩を10mg/kg単回経口投与したときの組織内放射能濃度 (n=5)

組織	放射能濃度 (µg TOR 換算/g組織)							
	1時間	3時間	6時間	16時間	1日	3日	6日	13日
全血	0.33 ±0.071	0.35 ±0.21	0.53 ±0.065	0.35 ±0.059	0.27 ±0.048	0.43 ±0.13	0.046 ±0.071	0
血漿	0.30 ±0.082	0.25 ±0.078	0.47 ±0.087	0.21 ±0.043	0.31 ±0.30	0.38 ±0.082	0.048 ±0.045	0.017 ±0.038
赤血球	0.27 ±0.074	0.23 ±0.048	0.48 ±0.095	0.36 ±0.035	0.29 ±0.066	0.42 ±0.16	0.13 ±0.25	0
心臓	2.72 ±0.55	3.07 ±1.39	3.83 ±0.50	2.62 ±1.06	1.69 ±0.58	0.46 ±0.077	0.090 ±0.11	0
肺	9.21 ±1.04	15.92 ±6.84	26.28 ±4.32	10.37 ±3.90	11.77 ±3.95	1.81 ±0.83	0.22 ±0.37	0
肝臓	33.69 ±7.34	25.34 ±19.09	19.03 ±2.94	11.08 ±5.77	6.80 ±4.24	2.44 ±1.39	0.56 ±0.37	0.17 ±0.08
腎臓	3.85 ±0.78	5.86 ±2.95	8.14 ±0.99	5.54 ±1.15	3.19 ±0.52	1.16 ±0.26	0.22 ±0.092	0.030 ±0.019
副腎	6.78 ±1.87	8.95 ±5.05	12.14 ±2.32	7.61 ±1.68	6.05 ±2.09	1.66 ±0.70	0.29 ±0.43	0.011 ±0.025
胸腺	0.96 ±0.29	2.07 ±0.96	5.00 ±0.81	3.74 ±0.67	2.66 ±0.50	0.91 ±0.45	0.016 ±0.027	0.005 ±0.012
膵臓	3.26 ±0.74	6.60 ±2.53	10.17 ±2.11	5.26 ±1.01	3.91 ±0.43	1.61 ±0.39	0.066 ±0.15	0
脾臓	5.11 ±0.96	7.45 ±3.38	11.74 ±1.41	6.50 ±1.28	3.73 ±0.47	0.94 ±0.40	0.079 ±0.049	0.003 ±0.005
子宮	1.18 ±0.69	2.60 ±1.56	3.50 ±0.83	3.61 ±1.91	2.92 ±0.80	2.59 ±2.04	1.68 ±1.71	0
卵巣	3.02 ±0.73	4.70 ±2.73	7.87 ±1.52	4.71 ±1.58	3.29 ±0.71	1.03 ±0.36	0.098 ±0.036	0.008 ±0.014
胃	15.02 ±9.71	5.99 ±2.09	4.57 ±1.10	1.66 ±0.72	1.24 ±0.36	1.05 ±0.79	0.48 ±0.47	0
十二指腸	50.81 ±34.70	24.35 ±6.01	12.42 ±3.82	2.53 ±0.46	1.81 ±1.18	0.62 ±0.25	0.051 ±0.070	0
大腸	1.92 ±0.63	7.86 ±8.13	24.82 ±29.91	7.20 ±3.46	6.76 ±3.97	2.31 ±2.11	0.16 ±0.28	0
筋肉	0.63 ±0.16	1.24 ±0.66	1.60 ±0.22	1.21 ±0.48	1.68 ±2.14	0.67 ±0.43	0.084 ±0.11	0
脂肪	1.55 ±0.86	3.93 ±3.25	5.06 ±1.42	2.35 ±0.85	2.68 ±0.41	1.45 ±0.47	0.19 ±0.24	0
眼	0.92 ±1.32	0.33 ±0.16	0.53 ±0.05	0.41 ±0.15	0.60 ±0.20	0.39 ±0.33	0.051 ±0.058	0
脳下垂体	2.97 ±1.86	4.72 ±2.48	6.62 ±1.10	4.31 ±0.46	2.94 ±2.50	9.44 ±11.30	1.91 ±4.07	0
視床下部	0.58 ±0.25	2.66 ±3.43	1.38 ±0.24	0.97 ±0.21	0.68 ±0.26	0.64 ±0.32	0.031 ±0.044	0
大脳皮質	1.21 ±1.12	1.23 ±0.60	1.75 ±0.25	0.99 ±0.12	0.86 ±0.40	0.58 ±0.56	0.10 ±0.12	0
骨	0.73 ±0.37	0.80 ±0.33	1.18 ±0.13	1.19 ±0.39	0.64 ±0.19	1.55 ±1.42	0.004 ±0.009	0

上段：5匹のラットの平均値、下段：±標準偏差

(6) 血漿蛋白結合率¹⁴⁾

<in vivo>

乳癌患者にトレミフェン 120mg 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの最終投与後 2 及び 4 時間の血清を混合してたん白結合率を測定した。

結合率 TOR (トレミフェン遊離塩基) : 98.7±0.3%

TOR-1 (代謝物) : 97.9±1.0%

血清たん白への結合率は高かった。しかし血清に添加した TOR、TOR-1 は有機溶媒により容易に抽出されることからその結合は可逆的で弱いものと推定された。

6. 代謝^{14、16)}

(1) 代謝部位及び代謝経路

<尿中代謝物の検索>

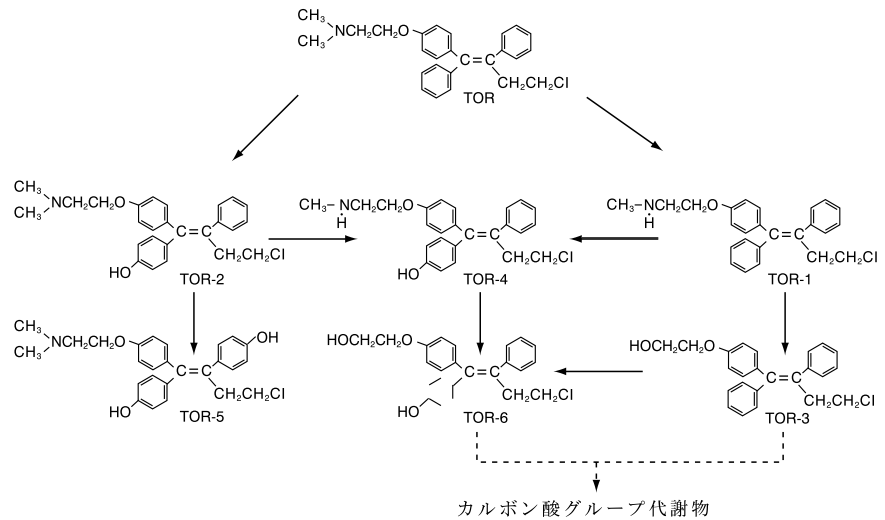
乳癌患者にトレミフェン (TOR) 480mg、1 日 1 回、5 日間反復経口投与したときの最終投与後 48 時間までの尿を大気圧イオン化法による液体クロマトグラフ直結質量分析計を用いて代謝物を検索した。ヒト尿中には 4 種の非抱合体と 3 種のグルクロン酸抱合体代謝物が認められた。これらの代謝物のうち、TOR-2 のグルクロン酸抱合体を同定した。また、4 種の非抱合体は TOR 及び TOR-1 の水酸化代謝物と推定した。

<参考>

ラット及びサルに [³H]トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与し代謝物を検討した。

- (1) ラット及びサルでの血漿中主代謝物は TOR-1 であった。
- (2) ラット糞中代謝物は、ほとんど非抱合体として存在しており、主代謝物は TOR-6 (11.8%)、TOR-2 (10.0%) 及び TOR-4 (6.1%) が認められた。
- (3) 胆汁中代謝物は、ほとんどが抱合体として存在しており、酵素処理により TOR-2 (15.9%)、TOR-6 (14.9%)、TOR-5 (13.1%)、TOR-8 (8.7%) 及び TOR-4 (8.0%) が認められた。
- (4) ラット肺中主代謝物は TOR-1 (16.0%) 及び TOR-3 (13.1%) であり、肝臓中主代謝物は TOR-1 (21.6%) であった。
- (5) ラット尿中代謝物として TOR、TOR-1 のクロルエチル基の α 位に水酸基が導入された TOR-11、TOR-12 が確認された。更に TOR のエチレン結合に水酸基が 2 個導入された TOR-13 の存在が推察された。

VII. 薬物動態に関する項目



トレミフェンのラット糞中代謝物の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

主要代謝酵素 CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

女性乳癌患者における血中主代謝物はN-デスメチルトレミフェン (TOR-1) であった。トレミフェンを反復経口投与したとき、この代謝物の血清中濃度は未変化体と同様に2週間以内にほぼ一定となった。このときの血清中濃度は未変化体の約2倍以上であった¹⁵⁾。また、TOR-1 とトレミフェンクエン酸塩は、ほぼ同じ抗腫瘍効果を示した¹²⁾。

7. 排泄^{17、18、19)}

1) 排泄部位及び経路

〈単回投与時の尿中排泄〉

女性乳癌患者にトレミフェン 40mg 及び 60mg 単回投与したときの投与後 24 時間の尿を HPLC-UV 法を用いて TOR、TOR-1 及び TOR-2 の濃度を測定した。TOR、TOR-1 及び TOR-2 の尿中排泄率はいずれも 0.1% 以下であった。これよりヒトの主排泄経路は糞中であると推定された。

	2) 排泄率 該当資料なし 〈参考〉 (1) ラットに [³ H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 9 日までに尿へ 4.3%、糞へ 87.8%の放射能が排泄され、主排泄経路は糞中であった。 (2) ラットに [³ H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与後、48 時間までに胆汁へ 43.4%の放射能が排泄され、主排泄経路は胆汁を経由することが確認された。 (3) ラットに [³ H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 21 日間反復経口投与後、120 時間までに尿へ 4.5%、糞へ 86.5%の放射能が排泄された。
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [8.1、9.5、9.6 参照]

2.2 QT 延長又はその既往歴のある患者（先天性 QT 延長症候群等）[心室性頻拍（Torsade de pointes を含む）、QT 延長の増悪もしくは再発するおそれがある。]
[17.3.1 参照]

2.3 低カリウム血症のある患者

[心室性頻拍（Torsade de pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。]
[17.3.1 参照]

2.4 クラス IA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者 [10.1 参照]

【解説】

2.1 「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

2.2～2.4 外国他社の前立腺癌領域での臨床試験において QT 延長がみられたため記載した。（下記参照）

QT 間隔に対する影響（外国人における試験成績）

QT 間隔に及ぼす影響について検討することを目的として健常成人男子 250 例を対象に本剤、モキシフロキサシン錠及びプラセボを用いた二重盲検比較試験を実施した。血漿中濃度が投与開始 5 日以内に定常状態に到達するよう本剤を投与し、5 日目投与後に心電図を測定したところ、本剤 20mg 投与群^{注1)}、80mg 投与群^{注1)}、300mg 投与群^{注1)}における QTcI^{注2)}の平均（95%片側信頼区間の上限）は、それぞれ 6.2msec（9.4msec）、23.9msec（27.0msec）、56.9msec（60.0msec）であった。また、モキシフロキサシンとして 400mg 投与群は 7.3msec（10.4msec）であった。

注1) 本剤の承認最大用量は 120mg/日である

注2) QTcI：個人ごとに補正し、プラセボ値を引いた QT 間隔

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤には抗エストロゲン及びエストロゲン作用がある。本剤は、閉経初期の患者へ投与されることがあるので、以下の点に注意すること。[2.1、9.5、9.6 参照]

- ・本剤の投与開始時にあたっては、妊娠していないことを確認し、本剤の妊娠への影響について説明すること。
- ・治療期間中はホルモン剤以外の方法で避妊するよう指導すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

8.2 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。

[9.1.2、17.3.1 参照]

【解説】

8.2 禁忌の解説参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性（死亡、発育遅延、内臓・骨格異常、出生児の生殖障害）、妊娠維持及び分娩への障害等の生殖障害が認められている。[2.1、8.1 参照]

【解説】

「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁に移行することが認められている。[2.1、8.1 参照]

【解説】

「VII.5.(3)乳汁への移行性」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において副作用の発現率及びその程度に差がみられていないが、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されており、高齢者では肝機能が低下していることが多く高い血中濃度が持続するおそれがある。

【解説】

「VII. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスIA抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド (アミサリン) 等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン (アンカロン) ソタロール (ソタコール) 等 [2.4参照]	QT延長を増強し、心室性頻拍 (Torsade de pointesを含む) 等 を起こすおそれがある。	これらの薬剤はいずれも QT間隔を延長させるおそ れがあるため。

【解説】

「2. 禁忌内容とその理由」の解説参照

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎臓を介してカルシウ ムの排泄を減少させる 薬物 チアジド系利尿剤	高カルシウム血症の危険性を増 大させるおそれがある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用を増強するとの報告 があるので、抗凝血剤を減量する など慎重に投与すること。	クマリン系薬剤の代謝が 阻害される。
フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下するおそ れがある。	本剤の代謝が促進され る。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するおそ れがある。	本剤の主要代謝酵素 CYP3A4が誘導され、本剤 の代謝が促進される。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想 される。	本剤の主要代謝酵素 CYP3A4を阻害する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症、静脈炎（頻度不明）

脳梗塞、肺塞栓、血栓塞栓症、静脈炎、血栓性静脈炎があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

11.1.3 子宮筋腫（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、下痢	
肝臓	ALT上昇、AST上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇		ビリルビン上昇
過敏症			発疹、かゆみ
血液		白血球減少、貧血	血小板減少
眼			視覚障害(角膜の変化等)
精神神経系	めまい		頭痛、うつ症状
生殖器		性器出血	膣分泌物、子宮内膜増殖
皮膚			脱毛
その他	顔面潮紅、倦怠感、発汗	コレステロール上昇、ほてり、高カルシウム血症	トリグリセライド上昇、BUN上昇、浮腫

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧>

使用成績調査期間：1995年10月1日～1999年3月31日

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査累計	合 計
調査症例数	287	4,095	4,382
副作用等の発現件数	98	1,205	1,303
副作用等の発現症例数(率)	44 (15.33%)	718 (17.53%)	762 (17.39%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)		
皮膚・皮膚 付属器障害	*紅斑	—	1 (0.02)
	湿疹	—	2 (0.05)
	*蕁麻疹	—	1 (0.02)
	陰部そう痒症	—	2 (0.05)
	かゆみ	2 (0.70)	10 (0.24)
	脱毛(症)	—	2 (0.05)
	発疹	2 (0.70)	14 (0.34)
	顔面皮疹	—	2 (0.05)
	皮疹	—	3 (0.07)
	薬疹	—	1 (0.02)
	*皮膚肥厚	—	1 (0.02)
	*色素沈着	—	1 (0.02)
	筋・骨格系 障害	*筋(肉)痛	—
*骨痛		—	1 (0.02)
中枢・末梢 神経系障害	*重症筋無力症	—	1 (0.02)
	頭痛	7 (2.44)	6 (0.15)
	頭重(感)	—	2 (0.05)
	*手指しびれ(感)	—	3 (0.07)
	めまい	1 (0.35)	9 (0.22)
自律神経系障害	ふらつき(感)	—	1 (0.02)
	潮紅(フラッシング)	—	1 (0.02)
視覚障害	視野欠損	—	1 (0.02)
	視力障害	—	1 (0.02)
その他の特 殊感覚障害	*味覚低下	—	1 (0.02)
精神障害	*眠気	—	1 (0.02)
	*自殺傾向	—	1 (0.02)
	*不眠(症)	—	1 (0.02)
	*抑うつ状態	—	2 (0.05)
	*浮遊感	—	3 (0.07)
	*胃炎	—	1 (0.02)
消化管障害	嘔気	—	6 (0.15)
	悪心	—	7 (0.17)
	吐き気	—	1 (0.02)
	嘔吐	—	1 (0.02)
	下痢	1 (0.35)	4 (0.10)
	*口内炎	—	2 (0.05)
	食欲不振	13 (4.53)	16 (0.39)
	食思不振	—	1 (0.02)
	食欲減退	—	2 (0.05)
	*舌炎	—	1 (0.02)
	*舌荒れ	—	1 (0.02)
	胃不快感	—	7 (0.17)
	*下腹部痛	—	1 (0.02)
	*腹部不快感	1 (0.35)	—
	*便秘	—	1 (0.02)
	*吻合部潰瘍	—	1 (0.02)
	悪心・嘔吐	18 (6.27)	6 (0.15)
肝臓・胆管 系障害	*肝炎	—	1 (0.02)
	*急性肝炎	—	1 (0.02)
	肝機能異常	—	16 (0.39)
	肝機能障害	—	68 (1.66)
	肝機能低下	—	2 (0.05)
	肝機能障害の増悪	—	1 (0.02)
肝障害	—	7 (0.17)	

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査累計	合 計	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)			
肝臓・胆管系障害	血清GOT上昇	7 (2.44)	147 (3.59)	154 (3.51)
	血清GPT上昇	7 (2.44)	161 (3.93)	168 (3.83)
	*脂肪肝	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	高ビリルビン血症	—	4 (0.10)	4 (0.09)
	ビリルビン値上昇	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	血清トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	γ-GTP上昇	4 (1.39)	57 (1.39)	61 (1.39)
代謝・栄養障害	Al-P上昇	2 (0.70)	29 (0.71)	31 (0.71)
	LDH上昇	4 (1.39)	72 (1.76)	76 (1.73)
	*高カリウム血症	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	*血清カリウム上昇	—	6 (0.15)	6 (0.14)
	高カルシウム血症	1 (0.35)	3 (0.07)	4 (0.09)
	血清カルシウム上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	高コレステロール血症	—	12 (0.29)	12 (0.27)
	血清コレステロール上昇	—	48 (1.17)	48 (1.10)
	高脂血症	—	4 (0.10)	4 (0.09)
	*低カリウム血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清カリウム低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清カルシウム低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清クロール低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血中コレステロール減少	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	*血中コレステロール低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*低蛋白血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清総蛋白減少	—	9 (0.22)	9 (0.21)
	*血清総蛋白上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*高クロール血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	高トリグリセライド血症	—	8 (0.20)	8 (0.18)
	トリグリセライド上昇	1 (0.35)	94 (2.30)	95 (2.17)
	*Al-P減少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*胸腺腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害				
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	*狭心症症候群	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	*動悸	—	3 (0.07)	3 (0.07)
血管(心臓外)障害	血栓性静脈炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*紫斑(病)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*発赤	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	脳梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	*喘息発作	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	骨髄抑制	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	貧血	1 (0.35)	15 (0.37)	16 (0.37)
	赤血球減少	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	ヘモグロビン減少	—	10 (0.24)	10 (0.23)
白血球・網内系障害	好中球減少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	白血球減少(症)	1 (0.35)	56 (1.37)	57 (1.30)
	*白血球増多(症)	—	2 (0.05)	2 (0.05)
血小板・出血凝血障害	血小板異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血小板増加	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	血小板減少(症)	—	37 (0.90)	37 (0.84)
	下肢静脈血栓	—	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	*血中クレアチニン上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	BUN上昇	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	*血中クレアチニン低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*頻尿	—	2 (0.05)	2 (0.05)
女性生殖(器)障害	*乳汁漏出	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*子宮筋層肥大	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	子宮内膜増殖(症)	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	子宮内膜肥厚	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*乳房緊満(感)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	膣出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
白帯下	—	2 (0.05)	2 (0.05)	

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査累計	合 計	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)			
女性生殖 (器)障害	帯下	—	7 (0.17)	7 (0.16)
	帯下増加	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	膣分泌物	1 (0.35)	9 (0.22)	10 (0.23)
	*卵巣腫大	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	性器出血	1 (0.35)	13 (0.32)	14 (0.32)
	子宮内膜ポリープ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*更年期症状	—	1 (0.02)	1 (0.02)
新生物(腫瘍)	*癌胎児性抗原(CEA)上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身 障害	顔面浮腫	1 (0.35)	4 (0.10)	5 (0.11)
	*体重増加	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	*疼痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*大腿痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*背(部)痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*腰痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	異常発汗	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	発汗	2 (0.70)	3 (0.07)	5 (0.11)
	*微熱	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*易疲労感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	けん怠(感)	7 (2.44)	3 (0.07)	10 (0.23)
	気分不良	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	全身けん怠(感)	—	9 (0.22)	9 (0.21)
	*腹水	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	ほてり	1 (0.35)	23 (0.56)	24 (0.55)
	顔のほてり	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	顔面潮紅	12 (4.18)	4 (0.10)	16 (0.37)
	のぼせ(感)	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	熱感	—	2 (0.05)	2 (0.05)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<副作用(自他覚症状)の背景因子別類別発現頻度一覧表(承認時287例)>

要因 背景因子		副作用発現		副作用の種類															
		例数(%)	件数(%)	精神神経系		消化器症状				皮膚症状			その他						
				めまい	頭痛	食欲不振	悪心嘔吐	胃部不快感	下痢	発疹	かゆみ	発汗	顔面潮紅	ほてり	顔面浮腫	けん怠感	膝部下	腔出血	
年齢	32~39歳	1/ 18(5.6)	1/ 18(5.6)											1					
	40~49	10/ 67(14.9)	19/ 67(28.4)	3		5	4					1	1	1		1	2	1	
	50~59	13/ 76(17.1)	22/ 76(28.9)	1	1	3	6	1			1			7			2		
	60~69	8/ 86(9.3)	18/ 86(20.9)	2		3	5			1	1	1	1	2			2		
	70~86	5/ 40(12.5)	10/ 40(25.0)	1		2	3							1	1		1		1
診断名	進行乳癌	7/ 42(16.7)	13/ 42(31.0)	1		3	5							1			2		1
	再発乳癌	30/245(12.2)	57/245(23.3)	6	1	10	13	1	1	2	2	2	11	1	1	5	1		
ER	+	5/103(4.9)	6/103(5.8)	1		1	1					1		2					
	-	3/ 44(6.8)	5/ 44(11.4)	1		1	1			1	1								
	不明	29/140(20.7)	59/140(42.1)	5	1	11	16	1	1	1		2	10	1	1	7	1	1	
閉経状況	閉経前	9/ 51(17.6)	19/ 51(37.2)	2	1	5	5				1	1		1		1	2		
	閉経後	28/236(11.9)	51/236(21.6)	5		8	13	1	1	1	1	2	11	1		5	1	1	
前治療	なし	5/ 55(9.1)	8/ 55(14.5)			1	1				1	2		2			1		
	あり	32/232(13.8)	62/232(26.7)	7	1	12	17	1	1	1		2	10	1	1	6	1	1	
用法・用量	承認用量40mg	10/ 99(10.1)	14/ 99(14.1)			2	3	1						6			2		
	承認用量外60mg	4/ 36(11.1)	10/ 36(27.8)	1	1	1	1				2	2		1		1			
	承認用量120mg	16/105(15.2)	32/105(30.5)	4		7	8			1			2	5	1		3	1	
	承認用量外240mg	7/ 47(14.9)	14/ 47(29.8)	2		3	6										2	1	
投与期間	<2ヵ月	13/ 64(20.3)	32/ 64(50.0)	2	1	9	9				2	2	1	2			4		
	≥2ヵ月<6ヵ月	17/142(12.0)	29/142(20.1)	3		3	8	1	1				1	6	1	1	2	1	1
	≥6ヵ月<12ヵ月	5/ 55(9.1)	7/ 55(12.7)	2		1	1							3					
	≥12ヵ月	2/ 26(7.7)	2/ 26(7.7)											1					

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

米国の添付文書 (2017 年 5 月改訂)

10 OVERDOSAGE

Lethality was observed in rats following single oral doses that were ≥ 1000 mg/kg (about 150 times the recommended human dose on a mg/m² basis) and was associated with gastric atony/dilatation leading to interference with digestion and adrenal enlargement.

Vertigo, headache, and dizziness were observed in healthy volunteer studies at a daily dose of 680 mg for 5 days. The symptoms occurred in two of the five subjects during the third day of the treatment and disappeared within 2 days of discontinuation of the drug. No immediate concomitant changes in any measured clinical chemistry parameters were found. In a study in postmenopausal breast cancer patients, toremifene 400 mg/m²/day caused dose-limiting nausea, vomiting, and dizziness, as well as reversible hallucinations and ataxia in one patient.

Theoretically, overdose may be manifested as an increase of antiestrogenic effects, such as hot flashes; estrogenic effects, such as vaginal bleeding; or nervous system disorders, such as vertigo, dizziness, ataxia, and nausea. There is no specific antidote and the treatment is symptomatic.

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020497s0091b1.pdf)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号) に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖及び子宮体癌が報告されている。

15.1.2 類薬タモキシフェンクエン酸塩ではその使用と子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖、子宮体癌発生との因果関係を示唆する疫学的調査の結果が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁰⁾

一般薬理作用としては内分泌系を除いてはいずれも著しいものは認められなかった。内分泌に対する作用は抗エストロゲン又はエストロゲン作用に起因するものであると考えられた。

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットへの 30mg/kg 以上の経口投与で摂餌量の弱い抑制が認められた。

(2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

① $6.8 \times 10^{-6}M$ でモルモット摘出回腸のヒスタミン、アセチルコリン及び塩化バリウム誘発収縮に対し非競合的拮抗作用が認められた。

② $10^{-5}M$ 以上でラット摘出子宮のオキシトシン及びプロスタグランジン $F_2\alpha$ 誘発収縮の抑制、並びにラット摘出妊娠子宮の収縮力の減弱が、また $10^{-4}M$ で摘出妊娠子宮の収縮頻度の減弱が認められた。

以上、筋緊張が更新している状態の平滑筋に対して約 $10^{-5}M$ 以上で抑制作用を示した。

(3) 内分泌系に及ぼす影響

① ラットへの 3mg/kg 以上の経口投与で排卵抑制が認められた。この作用はトレミフェンの抗エストロゲン作用に起因すると考えられた。

② ラットへの 3mg/kg の経口投与で血中 ACTH 濃度の増加が認められた。また、未成熟ラットへの 0.3mg/kg の静脈内投与で子宮重量の増加傾向が認められ、トレミフェンは抗エストロゲン作用の他にエストロゲン作用を有することが示された。

(4) 体性神経系に及ぼす影響

① モルモットへの 0.1% 溶液の皮内投与で可逆的な浸潤麻酔作用が認められた。

② ラットの横隔神経筋標本において、 $10^{-4}M$ で神経刺激による横隔膜収縮の抑制が認められた。

(5) 一般症状及び行動 (マウス)、呼吸 (イヌ)、循環器系 (イヌ)、消化器系 (ラット) 並びに血液 (ウサギ in vitro) に及ぼす作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²¹⁾

トレミフェンクエン酸塩のLD₅₀値はラットの経口投与で雌雄とも約3000mg/kg、腹腔内投与の雄で620mg/kg、雌で520mg/kg、サルの経口投与の雌で2000mg/kg以上であった。

単回投与毒性試験

動物種	投与経路	設定投与量 (mg/kg/日)	結果
SD系ラット 5週齢 ♂♀(各7例)	経口	889, 1333, 2000, 3000	LD ₅₀ : ♂♀約3000mg/kg 死因: 消化管障害
	腹腔内	300, 450, 676, 1013, 1520	LD ₅₀ : ♂620mg/kg ♀520mg/kg 死因: 消化管障害、腹膜炎
カニクイザル ♀ 月齢不明 (2例)	経口	500, 1000, 2000	LD ₅₀ : >2000mg/kg 一過性の嘔吐、食餌量の低下を認めた。

(2) 反復投与毒性試験^{22, 23)}

トレミフェンクエン酸塩の雌ラット及び雌ザルにおける毒性標的器官はともに雌性生殖器で、ラットでは萎縮性変化、サルでは腫大性変化が認められ、抗エストロゲン作用又はエストロゲン作用によるものであった。また、ラット、サルとも肝臓の機能異常が見られ、ラットでは形態的变化はなかったが、サルでは肝重量の増加及び肝細胞の肥大が軽度認められた。そのほかラットでは腎臓、赤血球数、下垂体に、また、サルでは副腎、赤血球系の検査値に異常が認められた。以上の毒性変化は休薬により回復性が確認された。

〈無影響量〉

トレミフェンクエン酸塩の無影響量はラット及びサルの反復投与毒性試験①でそれぞれ0.007mg/kg、0.07mg/kg、ラット及びサルの反復投与毒性試験②でそれぞれ0.01mg/kg未満、1mg/kg未満であった。これらは臨床用量である1.2又は3.5mg/kg(遊離塩基として0.8又は2.4mg/kg)に比べて低値であった。

反復投与毒性試験における無影響量

動物種	試験	投与経路/投与量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)
SD系ラット ♀ 6週齢	反復投与毒性試験①	経口 0.007, 0.07, 0.7, 7, 70	0.007
	反復投与毒性試験②	経口 0.01, 0.1, 1, 10	0.01未満
カニクイザル ♀ 月齢不明	反復投与毒性試験①	経口 0.007, 0.07, 0.7, 7, 70	0.007
	反復投与毒性試験②	経口 1, 10, 70, 100	1未満

反復投与毒性試験①: 13週間投与、13週間回復

反復投与毒性試験②: 52週間投与、ラットでは13週間回復

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験²⁴⁾

変異原性

<復帰突然変異試験>

ネズミチフス菌及び大腸菌を使用し、トレミフェンクエン酸塩濃度を直接法 (S9 Mix(-)) では0.78~25 µg/プレート、代謝活性化法 (S9 Mix(+)) では3.13~100 µg/プレートとし、プレインキュベーション法により試験した。

その結果、S9 Mixの有無にかかわらず、トレミフェンクエン酸塩に復帰突然変異誘発能は認められなかった。

<染色体異常試験>

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用い、トレミフェンクエン酸塩濃度を直接法 (S9 Mix(-)) では2.5~20 µg/mL、代謝活性化法 (S9 Mix(+)) では22.5~180 µg/mLとして、培養法により試験した。

その結果、S9 Mixの有無にかかわらず、トレミフェンクエン酸塩に染色体異常誘発能は認められなかった。

<小核試験>

NMR1系マウスの雌雄にトレミフェンクエン酸塩の500、1000及び2000mg/kgを単回経口投与し、24、48、72時間後に大腿骨の骨髄を摘出して試験した。

その結果、対照群との間に有意差はなく、小核誘発能は認められなかった。

(4) がん原性試験²⁴⁾

マウス及びラットを用いた104週間混餌投与試験で検討した。臨床投与量が約1mg/kgであることから、投与量をマウスでは1、3、10及び30mg/kg、ラットでは0.12、1.2、5、12mg/kgに設定した。

その結果、マウスではエストロゲン作用に基づくと考えられる骨、精巣及び卵巣の腫瘍が発生したが、ラットでは腫瘍の発生は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²⁵⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

雌SD系ラット(約9～11週齢)に0.02、0.14及び1mg/kgのトレミフェンクエン酸塩を経口投与した。

母動物では性周期の延長、受胎率の低下及び黄体数の減少が認められた。次世代に対する影響では着床数及び体重の減少並びに重度の胎児発育遅延が認められた。母動物の無影響量は0.02mg/kg、次世代に対する無影響量は0.02mg/kg未満であった。

2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

<ラット>

雌SD系ラット(約9～11週齢)に0.25、1及び4mg/kgのトレミフェンクエン酸塩を経口投与した。

母動物では難産の出現、出産率及び出生率の低下が認められた。次世代に対する影響ではF₁胎仔での後期吸収胚の増加、体重および胎盤重量の増加、肋骨などの変形、水腎症、水尿管、浮腫及び精巣変異出現率の増加、F₁出生仔で体重増加の抑制が認められた。母動物の無影響量は0.25mg/kg、次世代に対する無影響量は0.25mg/kg未満であった。

<ウサギ>

雌ニュージーランドホホワイト種ウサギ(約16～24週齢)に1.25、2.5及び5mg/kgのトレミフェンクエン酸塩を経口投与した。

流・早産及び全胎仔が死亡した母動物の増加が認められた。次世代に対する影響では生存仔数の減少、上顎切歯の萌出遅延が認められた。母動物の無影響量は2.5mg/kg、次世代に対する無影響量は1.25mg/kgであった。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

雌SD系ラット(約9～10週齢)に0.02、0.14及び1mg/kgのトレミフェンクエン酸塩を経口投与した。

母動物では出生率の低下が認められた。次世代に対する影響では体重増加の抑制、膣開口の促進、着床数及び生存仔数の減少が認められた。母動物の無影響量は0.14mg/kg、次世代に対する無影響量は0.02mg/kg未満であった。

以上の結果より、親世代の生殖及び次世代に対する無影響量は0.02mg/kg未満～2.5mg/kgで臨床用量に比べ低値であったが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へのトレミフェンクエン酸塩の投与は避けるべきである。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照)

IX. 非臨床試験に関する項目

- (6) 局所刺激性試験²⁴⁾ 日本白色種、雌ウサギの眼瞼結膜囊内にトレミフェンクエン酸塩 100mg を単回適用した。
角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、浮腫並びに閉眼が観察されたが、適用 21 日後には角膜の混濁を除き消失した。
以上の結果から「極度に刺激性あり」と判断された。
本剤は錠剤で臨床使用上問題になるとは思われないが、原末の取り扱いには十分注意が必要である。
- (7) その他の特殊毒性²⁴⁾
- (1) 抗原性
モルモットを用いた以下の試験結果から陰性と判断された。
能動性全身アナフィラキシー反応、受動性全身アナフィラキシー反応、受動性皮膚アナフィラキシー反応、シュルツデール (SD) 反応、寒天ゲル内沈降反応、間接赤血球凝集反応
- (2) 代謝物・分解物の毒性
トレミフェンクエン酸塩をヒトに投与した際の血中主代謝物 (TOR-1) 並びに苛酷条件下で生成する主分解物 (TOR-22) の急性毒性を検討した。
代謝物 (TOR-1) 及び分解物 (TOR-22) の LD₅₀ 値は、それぞれ雌雄とも 2000mg/kg 以上及び 1333~2000mg/kg であった。
分解物の LD₅₀ 値はトレミフェンクエン酸塩に比べやや低値であったが、トレミフェンクエン酸塩及び代謝物と同様その毒性は弱かった。

X. 管理的事項に関する項目

- | 1. 規制区分 | <p>製剤：フェアストーン®錠 40 劇薬、処方箋医薬品^注
 フェアストーン®錠 60 劇薬、処方箋医薬品^注
 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：トレミフェンクエン酸塩 劇薬</p> | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------|------------|------------|-----------|---------|-------------|------------|---------------|------------|------------|-------------|---------------|
| 2. 有効期間 | 3年 | | | | | | | | | | | | |
| 3. 包装状態での貯法 | 室温保存 | | | | | | | | | | | | |
| 4. 取扱い上の注意 | 設定されていない | | | | | | | | | | | | |
| 5. 患者向け資材 | <p>患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり
 その他の患者向け資材：あり</p> | | | | | | | | | | | | |
| 6. 同一成分・同効薬 | <p>同効薬
 タモキシフェンクエン酸塩</p> | | | | | | | | | | | | |
| 7. 国際誕生年月日 | 1988年12月21日（フィンランド） | | | | | | | | | | | | |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">製造販売承認年月日</th> <th style="width: 20%;">承認番号</th> <th style="width: 20%;">薬価基準収載年月日</th> <th style="width: 20%;">販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェアストーン錠 40</td> <td rowspan="2">1995年3月31日</td> <td>20700AMY00113</td> <td rowspan="2">1995年5月26日</td> <td rowspan="2">1995年6月12日</td> </tr> <tr> <td>フェアストーン錠 60</td> <td>20700AMY00114</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 | フェアストーン錠 40 | 1995年3月31日 | 20700AMY00113 | 1995年5月26日 | 1995年6月12日 | フェアストーン錠 60 | 20700AMY00114 |
| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 | | | | | | | | | |
| フェアストーン錠 40 | 1995年3月31日 | 20700AMY00113 | 1995年5月26日 | 1995年6月12日 | | | | | | | | | |
| フェアストーン錠 60 | | 20700AMY00114 | | | | | | | | | | | |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 該当しない | | | | | | | | | | | | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | <p>再審査結果公表年月日 2009年6月19日
 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。</p> | | | | | | | | | | | | |
| 11. 再審査期間 | 1995年3月31日～2001年3月30日（終了） | | | | | | | | | | | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。 | | | | | | | | | | | | |

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フェアスト ン錠 40	4291007F1021	4291007F1021	109224001	610407022
フェアスト ン錠 60	4291007F2028	4291007F2028	109225701	610407023

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kivinen, S. et al.: EFFECT OF TOREMIFENE ON CLINICAL CHEMISTRY, HEMATOLOGY AND HORMONE LEVELS AT DIFFERENT DOSES IN HEALTHY POSTMEN-OPAUSAL VOLUNTEERS. PHASE I STUDY. *J. Steroid Biochem.* 1990 ; Vol. 36, No. 3, pp. 217-220 (PMID: 2142236)
- 2) Pyrhönen, S. et al: TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER WITH 20mg TOREMIFENE, A PHASE II STUDY. PRELIMINARY COMMUNICATION. *J. Steroid Biochem.* 1990 ; Vol. 36, No. 3, pp. 227-228 (PMID: 2142239)
- 3) 田尾恵代ほか: フェアストンの物理的・化学的性質および製剤の安定性 化学療法の領域 1995 ; 11 (10) : 1955-1960
- 4) 富永 健ほか: NK622 (クエン酸トレミフェン) の第 I 相臨床試験、癌と化学療法 1992 ; 19 (14) : 2363-2372 (PMID: 1463343)
- 5) 富永 健ほか: 進行・再発乳癌に対する NK622 (クエン酸トレミフェン) の治療効果, 癌と化学療法 1993 ; 20 (1) : 79-90 (PMID: 8422189)
- 6) 野村雍夫ほか: 進行・再発乳癌に対する NK622 (クエン酸トレミフェン) の臨床評価, 癌と化学療法 1993 ; 20 (2) : 247-258 (PMID: 8434963)
- 7) 浅石和昭ほか: タモキシフェン療法耐性の乳癌症例に対する高用量 NK622 (クエン酸トレミフェン) の有効性と安全性、癌と化学療法 1993 ; 20 (1) : 91-99 (PMID: 8422190)
- 8) Yamamoto, Y. et al.: Randomized controlled trial of toremifene 120mg compared with exemestane 25mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13, 239 (PMID: 23679192)
- 9) Kimura, M. et al.: Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer. *Breast Cancer.* 2014 ; 21 (3), 275-283 (PMID: 22968626)
- 10) 黒岩俊介ほか: 癌と化学療法 1993 ; 20 : 617-623 (PMID: 8470919)
- 11) 黒岩俊介ほか: 新規抗エストロゲン剤トレミフェン (NK622) の各種ヒト乳癌腫瘍に対する in vivo 抗腫瘍効果、*J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1993 ; 28 (5) : 819-825
- 12) 丸山佐起子ほか: 新規抗エストロゲン剤トレミフェン (NK622) およびその代謝物のホルモン作用と in vitro 抗腫瘍効果、*J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1993 ; 28 (5) : 811-818
- 13) 丸山佐起子ほか: 新規抗エストロゲン剤トレミフェン (NK622) およびその代謝物の増殖因子存在下でのヒト乳癌細胞に対する増殖抑制効果、*J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1993 ; 28 (5) : 826-834
- 14) 渡辺紀子ほか: 乳癌治療薬トレミフェンの体内動態、化学療法の領域 1996 ; 12 (2) : 83-92
- 15) 社内資料: 血清中濃度 (1995. 3. 31 承認、申請資料概要へ-3(1))
- 16) 社内資料: 動物における成績 (1995. 3. 31 承認、申請資料概要へ-2)

- 17) 渡辺紀子ほか：NK622 の体内動態（第 2 報）ラットにおける単回経口投与時の消化管吸収，胆汁排泄，腸肝循環，乳汁移行性，たん白結合及び肝薬物代謝酵素への影響、基礎と臨床 1995 ; 29 (6) : 1407-1415
- 18) 渡辺紀子ほか：NK622 の体内動態（第 1 報）ラットにおける単回及び反復経口投与時の吸収、代謝及び排泄、基礎と臨床 1995 ; 29 (6) : 1397-1406
- 19) 社内資料：単回投与時の尿中排泄（1995. 3. 31 承認、申請資料概要へ-3(3)）
- 20) 社内資料：一般薬理試験（1995. 3. 31 承認、申請資料概要ホ-2）
- 21) 坂本 貢ほか：Toremifene citrate (NK622) のラットおよびサルにおける単回投与毒性試験，応用薬理 1992 ; 44 (4) : 351-356
- 22) 澤田隆博ほか：Toremifene citrate (NK622) の雌ラットにおける 52 週間経口投与毒性試験および回復性試験、応用薬理 1992 ; 44 (4) : 357-373
- 23) Wood John D., ほか：Toremifene citrate (NK622) の雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験、応用薬理 1992 ; 44 (4) : 375-387
- 24) Kallio, S. et al : A new triphenylethylene compound, Fc-1157 a I. Hormonal effects, Cancer Chemother. Pharmacol. 1986 ; vol.17, 103-108 (PMID: 2941176)
- 25) 社内資料：生殖に及ぼす影響（1995. 3. 31 承認、申請資料概要ニ-3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

閉経後乳癌

用法及び用量

通常、成人にはトレミフェンとして40mgを1日1回経口投与する。また、既治療例（薬物療法及び放射線療法などに無効例）に対しては、通常成人にはトレミフェンとして120mgを1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

国名	販売名	会社名	承認年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
フィンランド	Fareston	Orion Corporation	1988	錠剤	20mg/錠	閉経後患者におけるホルモン依存性転移性乳癌の一次ホルモン療法	推奨用量は1日当たり60mg投与。
EU加盟国	Fareston	Orion Corporation	1996	錠剤	60mg/錠	閉経後患者におけるホルモン依存性転移性乳癌の一次ホルモン療法。フェアストンはエストロゲン受容体陰性腫瘍には推奨されない。	推奨投与量は1日60mg錠を1錠投与。
オーストラリア	Fareston	Orion Pharma (Aus) Pty Limited	1997	錠剤	60mg/錠	閉経後患者におけるホルモン依存性転移性乳癌の一次ホルモン療法。フェアストンはエストロゲン受容体陰性腫瘍には推奨されない。	推奨投与量は1日60mg錠を1錠投与。
米国	Fareston	KYOWA KIRIN Inc	1997	錠剤	60mg/錠	エストロゲン受容体が陽性または不明の腫瘍を有する閉経後転移性乳癌患者の治療	フェアストンは60mgを1日1回経口投与する。疾患の進行が認められた場合には、投与を中止する。

(2024年2月)

2. 海外における臨床
支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性（死亡、発育遅延、内臓・骨格異常、出生児の生殖障害）、妊娠維持及び分娩への障害等の生殖障害が認められている。[2.1、8.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁に移行することが認められている。[2.1、8.1 参照]

<米国添付文書>

米国の添付文書における妊娠・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年5月)	<p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category D [see Warnings and Precautions (5.6).]</p> <p>Based on its mechanism of action in humans and findings of increased pregnancy loss and fetal malformation in animal studies, FARESTON can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Toremifene caused embryo-fetal toxicities at maternal doses that were lower than the 60 mg daily recommended human dose on a mg/m² basis. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using FARESTON. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.</p> <p>In animal studies, toremifene crossed the placenta and accumulated in the rodent fetus. Administration of toremifene to pregnant rats during organogenesis at doses of approximately 6% the daily maximum recommended human dose of 60 mg (on a mg/m² basis) resulted in signs of maternal toxicity and increased preimplantation loss, increased resorptions, reduced fetal weight, and fetal anomalies. Fetal anomalies include malformation of limbs, incomplete ossification, misshapen bones, ribs/spine anomalies, hydroureter, hydronephrosis, testicular displacement, and subcutaneous edema. Maternal toxicity may have contributed to these adverse embryo-fetal effects. Similar embryo-fetal toxicities occurred in rabbits that received toremifene at doses approximately 40% the daily recommended human dose of 60 mg (on a mg/m² basis). Findings in rabbits included increased</p>

	<p>preimplantation loss, increased resorptions, and fetal anomalies, including incomplete ossification and anencephaly.</p> <p>Animal doses resulting in embryo-fetal toxicities were ≥ 1.0 mg/kg/day in rats and ≥ 1.25 mg/kg/day in rabbits.</p> <p>In rodent models of fetal reproductive tract development, toremifene produced inhibition of uterine development in female pups similar to effects seen with diethylstilbestrol (DES) and tamoxifen. The clinical relevance of these changes is not known. Neonatal rodent studies have not been conducted to assess the potential for toremifene to cause other DES-like effects in offspring (i.e., vaginal adenosis). Vaginal adenosis in animals occurred following treatment with other drugs of this class and has been observed in women exposed to diethylstilbestrol in utero.</p> <p>8.2 Nursing Mothers</p> <p>It is not known if toremifene is excreted in human milk. Toremifene is excreted in the milk of lactating rats. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from FARESTON, a decision should be made to either discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>
--	--

(2024年3月時点)

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020497s0091b1.pdf)

<オーストラリアの分類>

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

分類：B3 (2024年3月)

(<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>)

参考：分類の概要

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

- | | |
|---------------------------------|--------|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | |
| (1) 粉碎 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. FAR-10-D

2024年3月作成